



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112513031 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(21) 申请号 201980050020.0 (74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
 11247  
 代理人 陈润杰 黄革生

(22) 申请日 2019.06.03

(30) 优先权数据  
 62/680,324 2018.06.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2021.01.27

(86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/US2019/035247 2019.06.03

(87) PCT国际申请的公布数据  
 W02019/236496 EN 2019.12.12

(71) 申请人 阿普罗斯治疗公司  
 地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·Y·H·吴 A·T·米勒

(51) Int.Cl.  
 C07D 403/10 (2006.01)  
 C07D 239/49 (2006.01)  
 A61P 29/00 (2006.01)  
 A61K 31/505 (2006.01)  
 A61K 31/506 (2006.01)

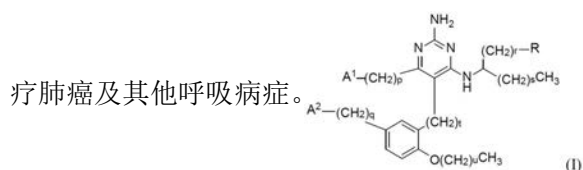
权利要求书7页 说明书53页 附图2页

(54) 发明名称

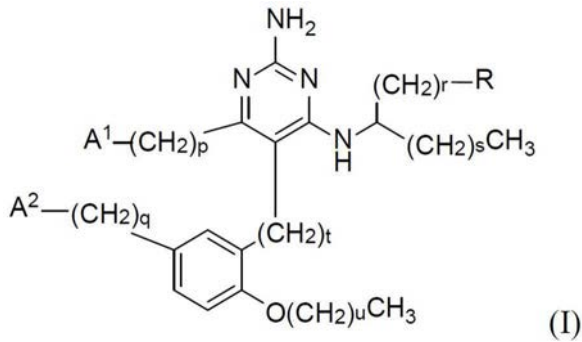
可用于治疗与TLR7调节相关的疾病的含酸性基团的嘧啶化合物

(57) 摘要

本公开涉及一类经由TLR7起作用的具有免疫调节特性的式(I)的嘧啶衍生物,其可用于治



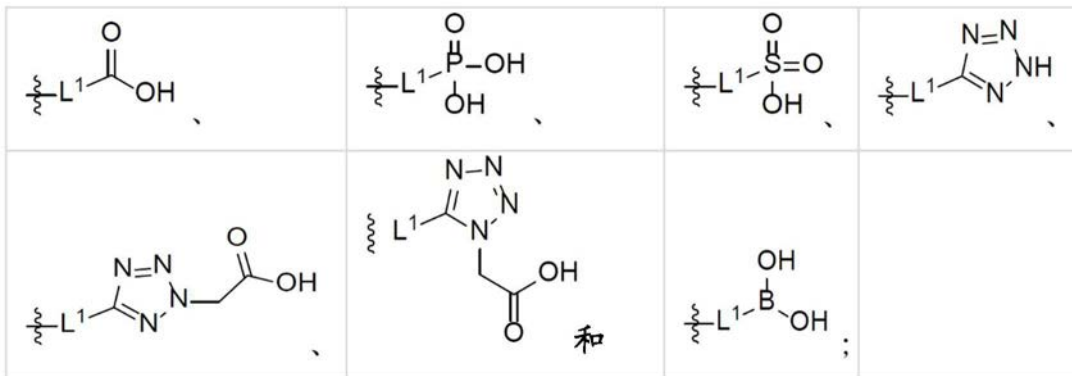
1. 具有式 (I) 结构的化合物, 或其药学上可接受的盐,



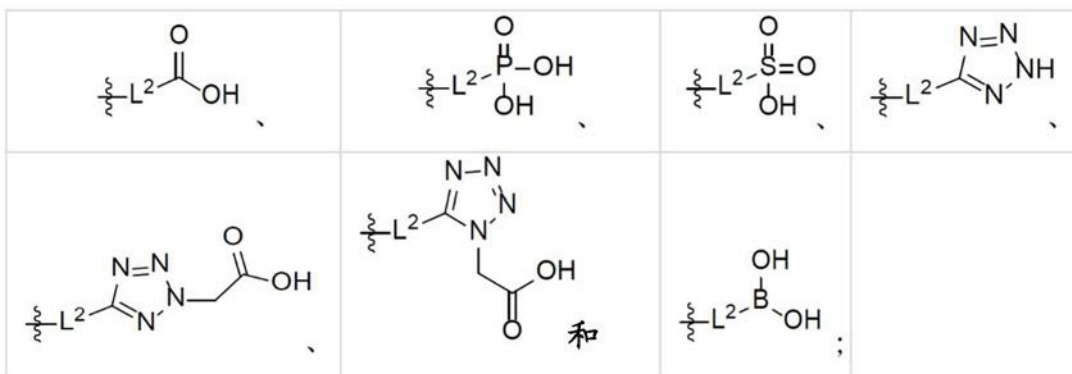
其中

R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc和 ;

A<sup>1</sup>选自下组:



A<sup>2</sup>选自下组:



L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;和

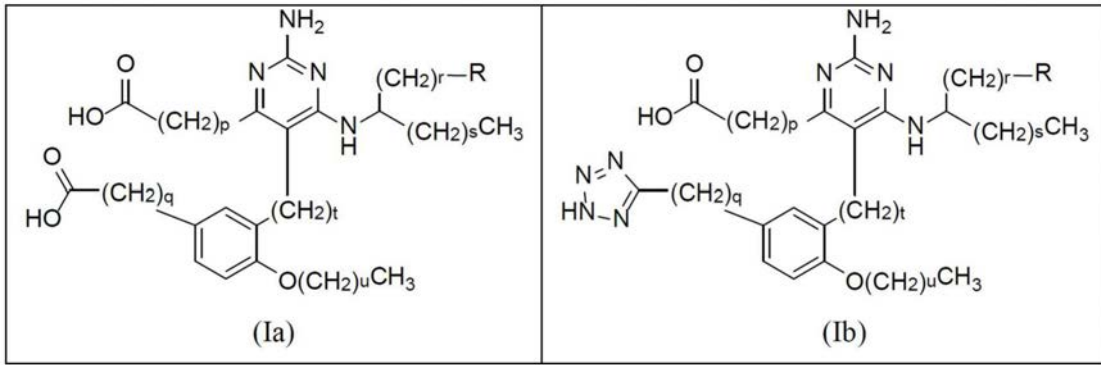
m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4;

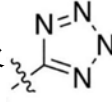
其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0,

则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或 .

2. 权利要求1的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中该式 (I) 化合物为式 (Ia) 或式

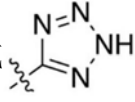
(Ib) 化合物,



其中R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及  和

p、q、r、s、t及u独立地选自0至4;

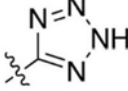
其中若该化合物为式 (Ia) 化合物,且p为2,q为1,r为2,s为3,t为1且u为0,则R为-OH、-

NH<sub>2</sub>、-NHAc或  .

3. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为2且q为1。

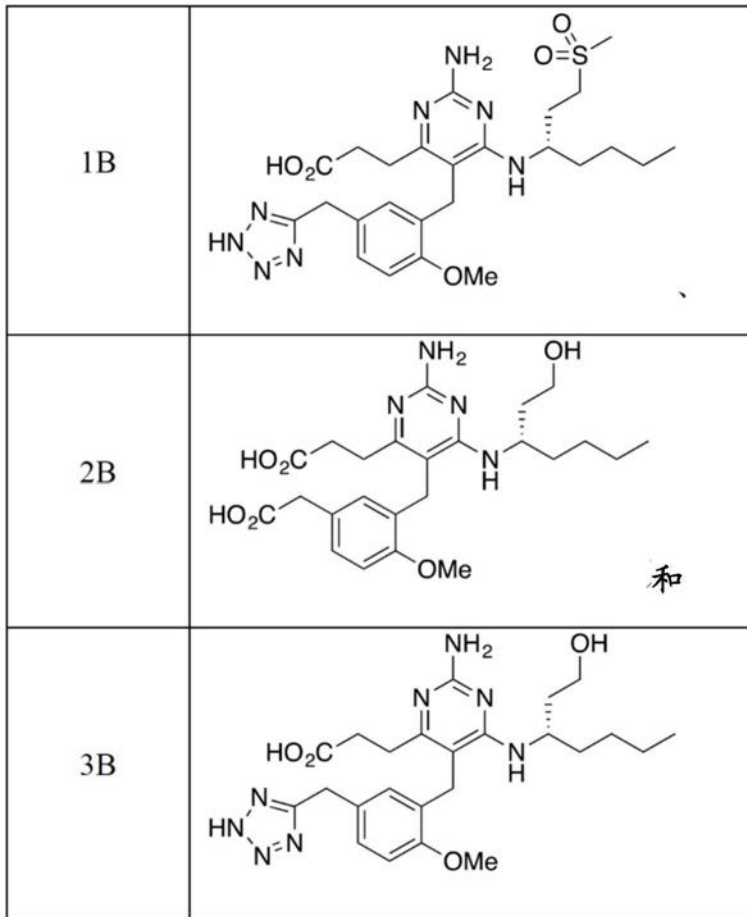
4. 权利要求1至3中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R为-OH。

5. 权利要求1至3中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,其中若该化合物为式 (Ia) 化合物,且p为2,q为1,r为2,s为3,t为1且u为0,则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或

 .

6. 权利要求1至5中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中该化合物为单一对映异构体。

7. 权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,其选自下组:



8. 药物组合物,其包含权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

9. 权利要求8的药物组合物,其中该药学上可接受的载体为羧甲基纤维素、盐水、水或另一水溶液。

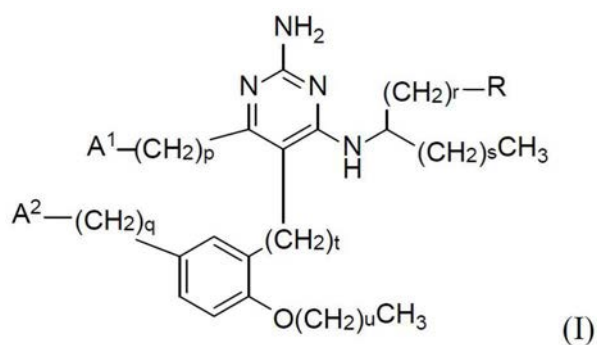
10. 权利要求8或9的药物组合物,其包含含0.1%至5%羧甲基纤维素的水。

11. 权利要求8至10中任一项的药物组合物,其进一步包含至少一或多种额外治疗剂。

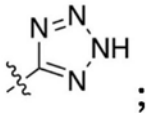
12. 权利要求11的药物组合物,其中该至少一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

13. 权利要求8至12中任一项的药物组合物,其中该药物组合物经配制用于吸入。

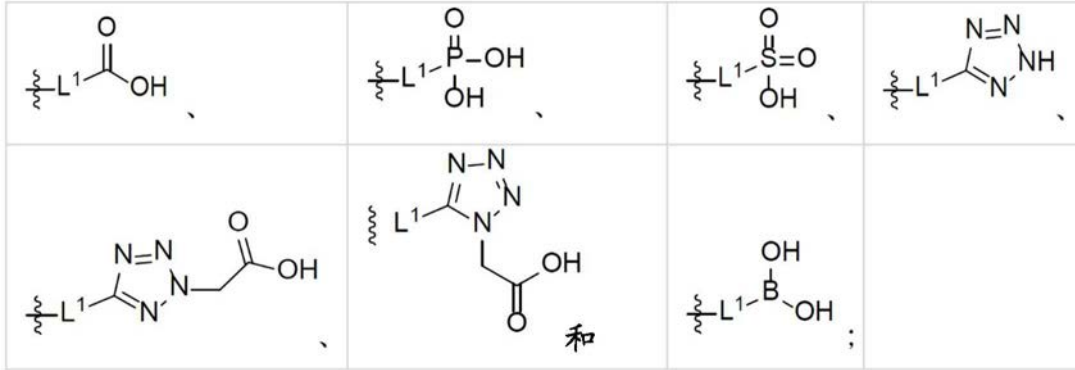
14. 治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



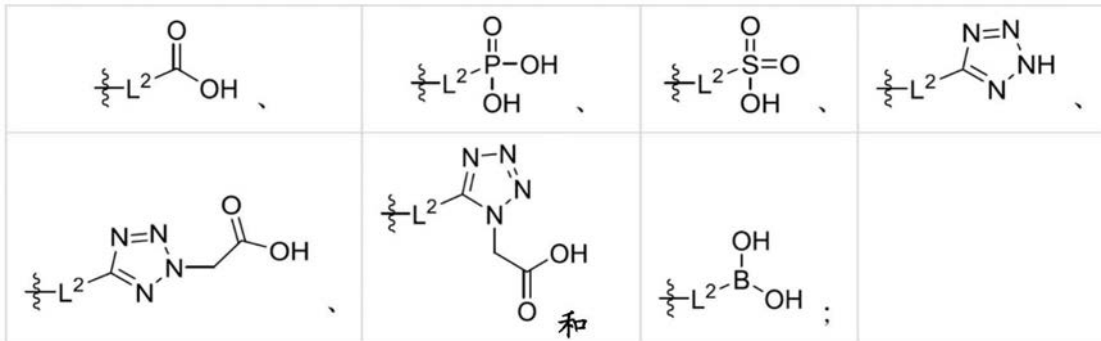
其中

R选自下组：-OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及  ;

A<sup>1</sup>选自下组：



A<sup>2</sup>选自下组

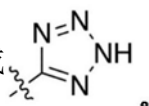


L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

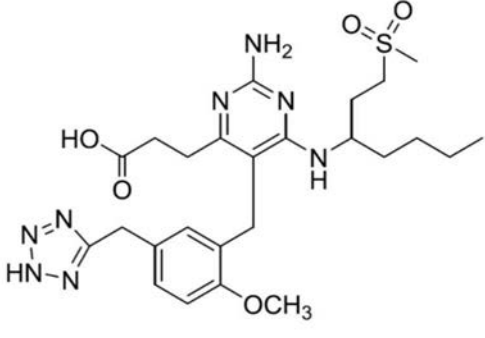
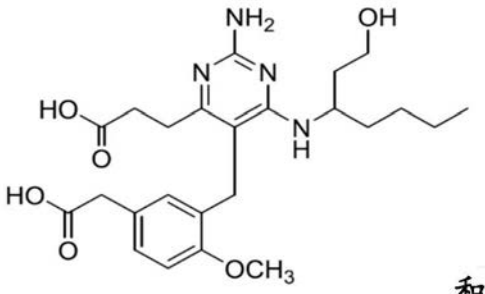
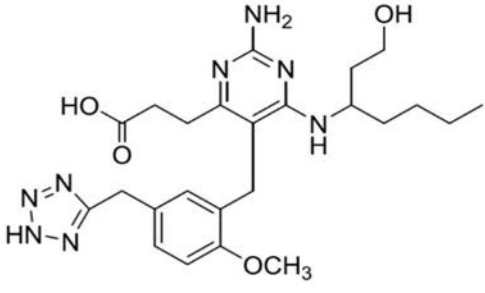
L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;和

m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4;

其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH,r为2,s为3,t为1且u为0,

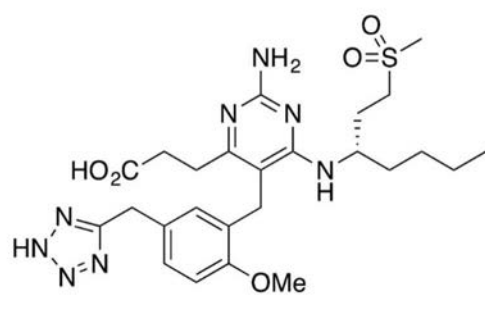
则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或  .

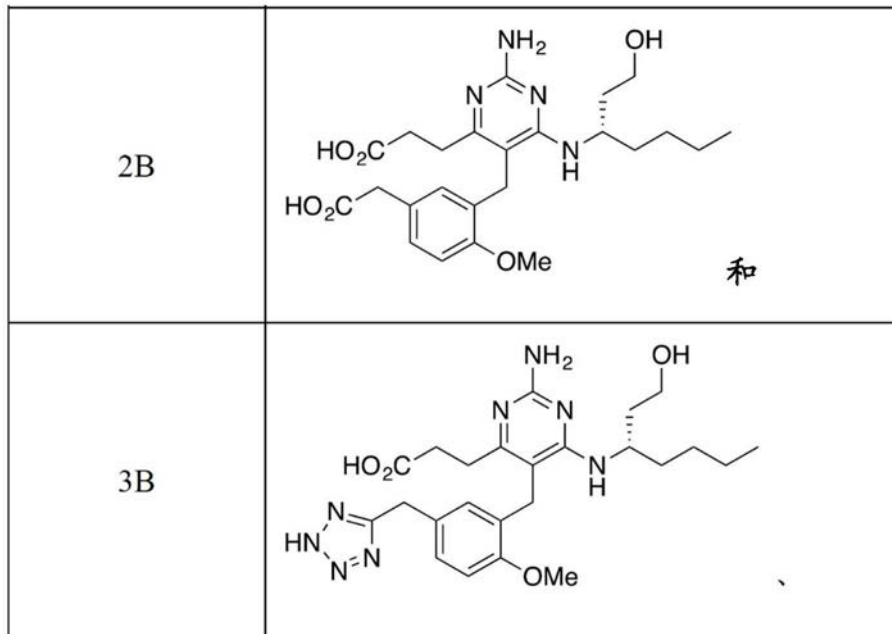
15. 权利要求14的方法,其中该式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自下组:

化合物	
1A	
2A	 和
3A	

或其药学上可接受的盐。

16. 权利要求14或15的方法, 其中该式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自下组:

化合物	
1B	



或其药学上可接受的盐。

17. 治疗呼吸病症的方法,其包括向该个体施用有效量的权利要求8至13中任一一项的药物组合物。

18. 权利要求14至17中任一一项的方法,其中该呼吸病症为癌症。

19. 权利要求18的方法,其中该癌症选自下组:肺癌;头颈癌;耳、鼻或咽喉癌;及上呼吸道或下呼吸道癌症。

20. 权利要求18或19的方法,其中该癌症为肺癌。

21. 权利要求14至17中任一一项的方法,其中该呼吸病症为非癌性疾病。

22. 权利要求14至17或21中任一一项的方法,其中该呼吸病症选自哮喘、过敏及COPD。

23. 权利要求14至17或21中任一一项的方法,其中该呼吸病症为呼吸消化病症。

24. 权利要求14至23中任一一项的方法,其中该施用为鼻内或气管内施用。

25. 权利要求14至24中任一一项的方法,其中该个体吸入该化合物。

26. 权利要求14至25中任一一项的方法,其中该化合物与一或多种额外治疗剂组合施用。

27. 权利要求26的方法,其中该一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

28. 权利要求1至7中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。

29. 权利要求1至7中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗呼吸病症。

30. 权利要求1至7中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途。

31. 权利要求30的用途,其中该药剂用于治疗呼吸病症。

32. 权利要求8至13中任一一项的药物组合物,其用于疗法中。

33. 权利要求8至13中任一一项的药物组合物,其用于治疗呼吸病症。

34. 用于权利要求29的用途的化合物、权利要求31的用途或权利要求33的药物组合物,其中该呼吸病症为癌症。

35. 权利要求34的所用化合物、用途或药物组合物,其中该癌症选自下组:肺癌;头颈癌;耳、鼻或咽喉癌;及上呼吸道或下呼吸道癌症。

36. 权利要求34或35的所用化合物、用途或药物组合物,其中该癌症为肺癌。

37. 用于权利要求29的用途的化合物、权利要求31的用途或权利要求33的药物组合物,其中该呼吸病症为非癌性疾病。

38. 用于权利要求29的用途的化合物、权利要求31的用途或权利要求33的药物组合物,其中该呼吸病症选自下组:哮喘、过敏及COPD。

39. 用于权利要求29的用途的化合物、权利要求31的用途或权利要求33的药物组合物,其中该呼吸病症为呼吸消化病症。

40. 权利要求28至39中任一项的所用化合物、用途或药物组合物,其中化合物或药物组合物经配制用于鼻内或气管内施用。

41. 权利要求28至40中任一项的所用化合物、用途或药物组合物,其中化合物或药物组合物经配制用于吸入。

42. 权利要求28至41中任一项的所用化合物、用途或药物组合物,其中化合物或药物组合物经配制用于与一或多种额外治疗剂施用。

43. 权利要求42的所用化合物、用途或药物组合物,其中该一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

## 可用于治疗与TLR7调节相关的疾病的含酸性基团的嘧啶化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年6月4日提交的美国临时专利申请No.62/680324的权益,其全部内容在此引入作为参考。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及一类经由TLR7起作用的具有免疫调节特性的嘧啶衍生物,其可用于治疗肺癌及其他呼吸病症。

[0004] 发明背景

[0005] 本公开涉及嘧啶衍生物、其制备方法、含有它们的药物组合物及其在疗法中的用途。

[0006] 免疫系统系由先天性和获得性免疫构成,两者协同工作来保护宿主免受微生物感染。已显示,先天性免疫可通过在免疫细胞的细胞表面上表达的to11-样受体(TLR)来识别保守性病原体相关分子模式。识别入侵的病原体随后触发细胞因子生成(包括干扰素 $\alpha$ (IFN $\alpha$ ))及上调吞噬细胞上的共刺激分子,使得T细胞功能得到调节。因此,先天性免疫与获得性免疫紧密相关且可影响获得性反应的形成及调节。

[0007] TLR为I型跨膜受体家族,其特征为NH<sub>2</sub>端细胞外富含亮氨酸重复结构域(LRR)及含保守区(称为To11/IL-1受体(TIR)同源结构域)的COOH端细胞内尾。细胞外结构域含有不同数目的LRR,其被认为参与配体结合。迄今为止已描述人类及小鼠中有十一个TLR。它们在配体特异性、表达模式及其可诱导的靶基因方面彼此不同。

[0008] 已研发出经由TLR起作用的配体(亦称为免疫反应调节剂(IRMS)),例如美国专利No.4689338中所述的咪唑并喹啉衍生物,其包括用于治疗生殖器疣的产品咪喹莫特(Imiquimod),及W0 98/01448及W0 99/28321中所述的腺嘌呤衍生物。

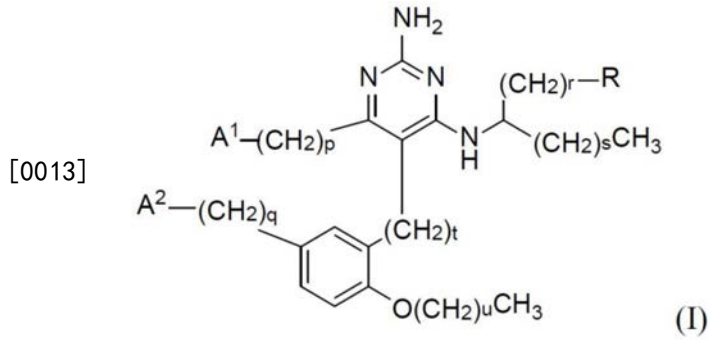
[0009] 需要用于吸入的具有高水溶解度的化合物,以便使肺中不溶性颗粒沉积降至最低。引入多个可离子化部分为一种通过增加离子化部分来增强低分子量分子的水溶性的方式。然而,必须对带电官能基(例如羧酸及其代替物)的安置进行谨慎定位以不影响药效团的活性。需要具有足够水溶性的活性TLR7激动剂,使得其可经由吸入施用。

### 发明内容

[0010] 本公开描述了含有策略性地定位于嘧啶药效团上的两个酸性基团的新TLR7激动剂。相较于仅含一个酸性基团的嘧啶TLR7激动剂,此等化合物具有增强的溶解度。含一个酸性基团的嘧啶TLR7激动剂的实例可见于US2018/0155298中。

[0011] 本文所述的化合物为TLR7激动剂,其可用于经由吸入施用来治疗肺癌及其他呼吸病症。

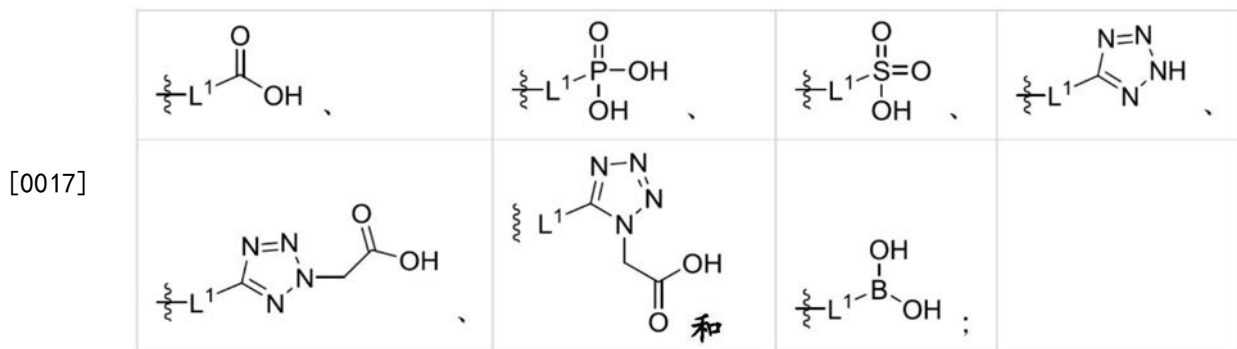
[0012] 本公开提供一种具有式(I)结构的化合物及其药学上可接受的盐,



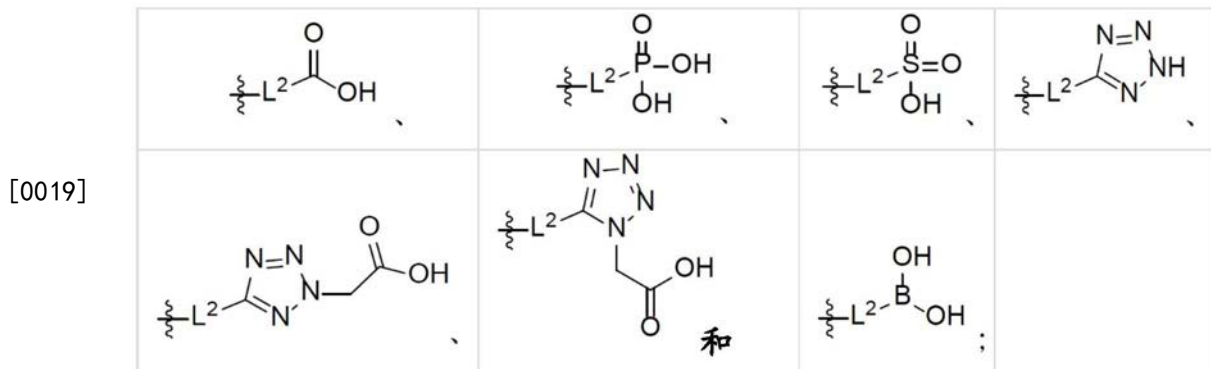
[0014] 其中

[0015] R选自下组：-OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及 ；

[0016] A<sup>1</sup>选自下组：



[0018] A<sup>2</sup>选自下组：



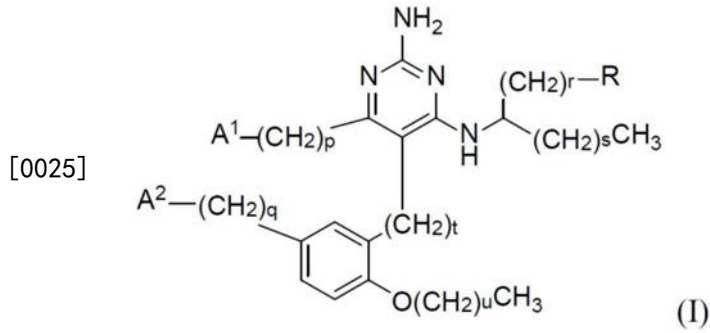
[0020] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-；

[0021] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；及

[0022] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4；

[0023] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH，A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH，r为2，s为3，t为1且u为0，则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

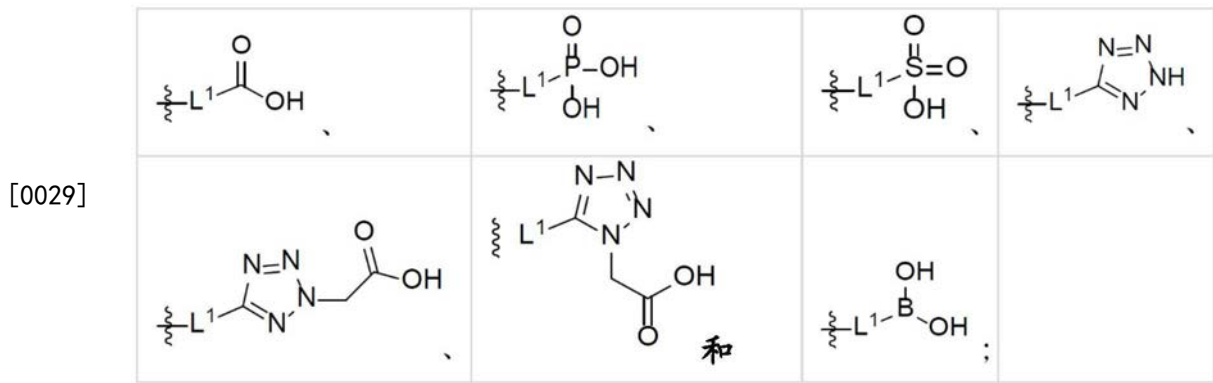
[0024] 本发明提供一种具有式(I)结构的化合物及其药学上可接受的盐，



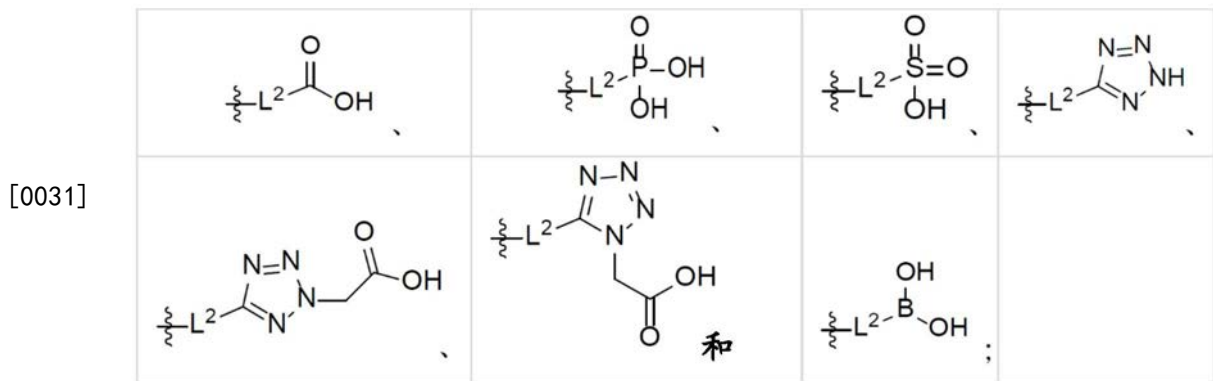
[0026] 其中

[0027] R选自下组：-OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及 ；

[0028] A<sup>1</sup>选自下组：



[0030] A<sup>2</sup>选自下组：



[0032] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-；

[0033] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；及

[0034] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4。

[0035] 在式(I)的一些实施方案中，其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH，A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH，r为2，s为3，t为1且u为0，则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或 在式(I)的一些实施方案中，其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH，A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH，r为2，s为3，t为1且u为0，则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0036] 本公开提供药物组合物,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

[0037] 本公开提供治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在特定实施方案中,呼吸病症为肺癌。

[0038] 本公开提供治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的本公开的药物组合物或其药学上可接受的盐。在特定实施方案中,呼吸病症为肺癌。

[0039] 本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途。

[0040] 本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。

[0041] 本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗呼吸疾病。在特定实施方案中,呼吸病症为肺癌。

[0042] 本公开提供用于疗法中的药物组合物。

[0043] 本公开提供用于治疗呼吸疾病的药物组合物。在特定实施方案中,呼吸病症为肺癌。

## 附图说明

[0044] 图1描绘了自鼻内施用媒介物、化合物50、AZD8848、化合物1B、化合物2B或化合物3B 5小时后,BALB/C小鼠中IP-10标记物的平均浓度的条形图。

[0045] 图2描绘了在自处理开始约50天的时段内,用抗PD-L1或抗PD-L1与化合物50、AZD8848、化合物1B、化合物2B或化合物3B组合处理患有肺肿瘤的BALB/C小鼠的组间存活率百分比的比较线形图。

[0046] 图3描绘了是自注射肿瘤细胞超过30天的时段内,用抗PD-L1或抗PD-L1与化合物50、AZD8848、化合物1B、化合物2B或化合物3B组合处理患有肺肿瘤的BALB/C小鼠,所观察到的平均生物发光的线形图。

[0047] 详细描述

[0048] 尽管本文详细地说明且描述本公开的特定实施方案,但本发明不限于此。提供详细描述作为本发明的示例且不应解释为构成本发明的任何限制。修改对本领域技术人员而言将为显而易见的,且不脱离本发明精神的所有修改意欲包括在所附权利要求范围内。

[0049] 术语

[0050] 以下定义意图阐明但不限制所定义的术语。若本文中所使用的特定术语未经特别定义,则此类术语不应视为不确定的。相反,术语在其可接受含义内使用。

[0051] 如本文所使用,术语“药学上可接受的”是指一种或多种载体、稀释剂、赋形剂或盐形式,其与制剂的其他成分兼容且对药物组合物的接受者无害。

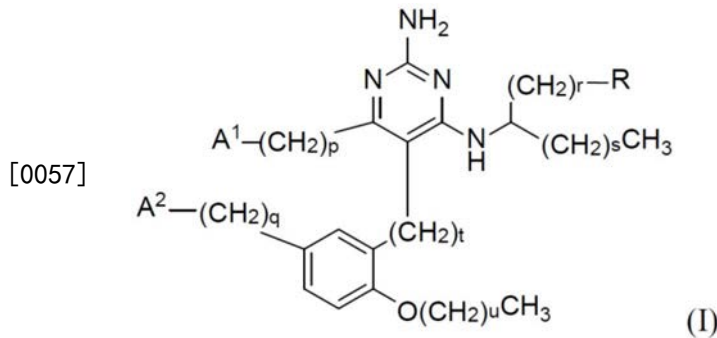
[0052] 如本文所使用,术语“药物组合物”是指本公开的化合物任选与一或多种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂混合。药物组合物优选对环境条件展现出一定程度的稳定性,以便使其适合于制备及商业化目的。

[0053] 如本文所使用,术语“有效量”、“治疗量”或“有效剂量”是指足以引发所需药理学或治疗作用、由此引起有效预防或治疗病症的活性成分的量。病症的预防可由延迟或预防病症的进展、以及延迟或预防与病症相关的症状的发作来显现。病症的治疗可由减少或消除症状、抑制或逆转病症进展以及任何其他促成患者健康的作用来显现。

[0054] 有效剂量可变化,取决于因素如患者条件、病症症状的严重程度及施用药物组合物的方式。通常,为了以有效剂量施用,需要以低于30mg的量施用化合物。通常,化合物可以以低于约1mg重量至低于约100 $\mu$ g且间或在约10 $\mu$ g至低于100 $\mu$ g之间的量施用。在一些实施方案中,剂量范围在每剂10 $\mu$ g至10,000 $\mu$ g之间。在特定实施方案中,剂量范围在每剂30 $\mu$ g至100 $\mu$ g之间、每剂30 $\mu$ g至80 $\mu$ g之间或每剂40 $\mu$ g至75 $\mu$ g之间。在一些实施方案中,剂量为每剂60 $\mu$ g。前述有效剂量通常表示以单次剂量或在24小时内施用的一或多次剂量来施用的量。对于人类患者,化合物的有效剂量可需要以至少约1 $\mu$ g/24小时/患者但不超过约2400 $\mu$ g/24小时/患者、且通常不超过约500 $\mu$ g/24小时/患者的量来施用化合物。

[0055] 化合物

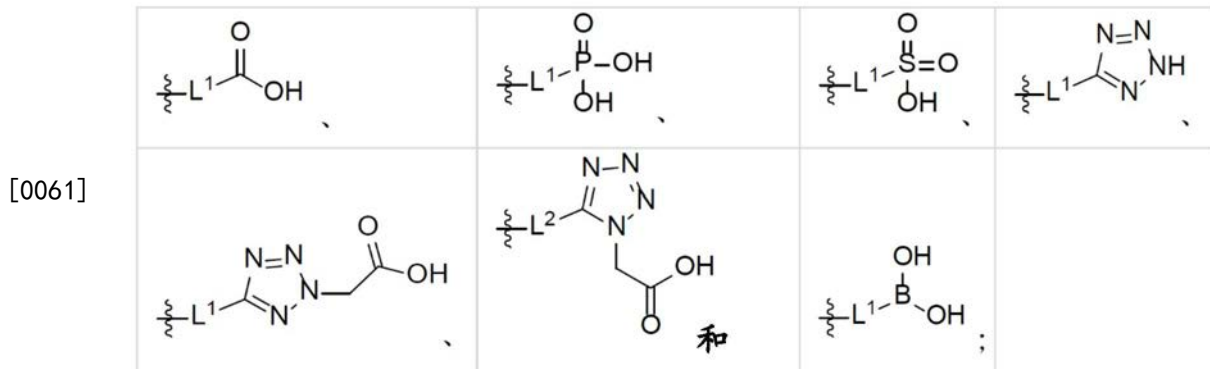
[0056] 本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,



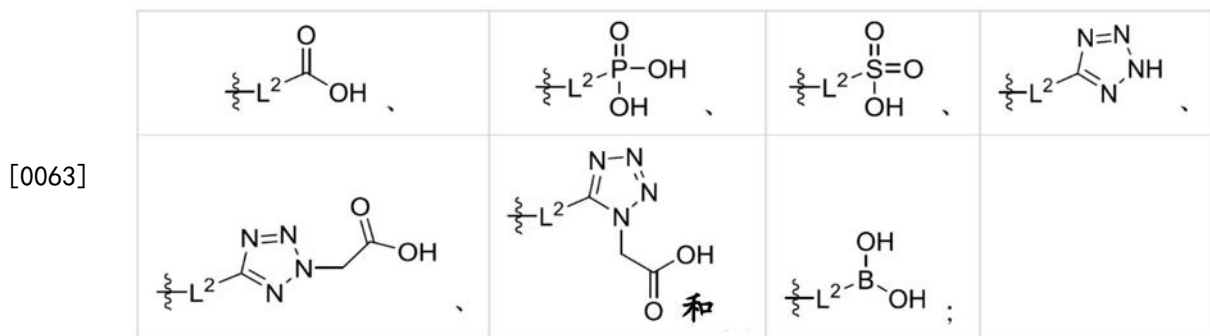
[0058] 其中

[0059] R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc和 ;

[0060] A<sup>1</sup>选自下组



[0062] A<sup>2</sup>选自下组



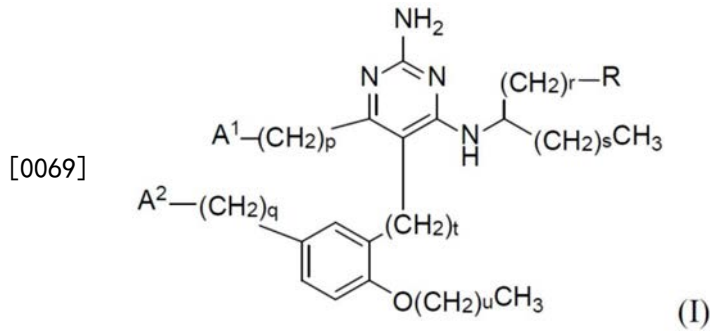
[0064] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

[0065] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;及

[0066] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4;

[0067] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0, 则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

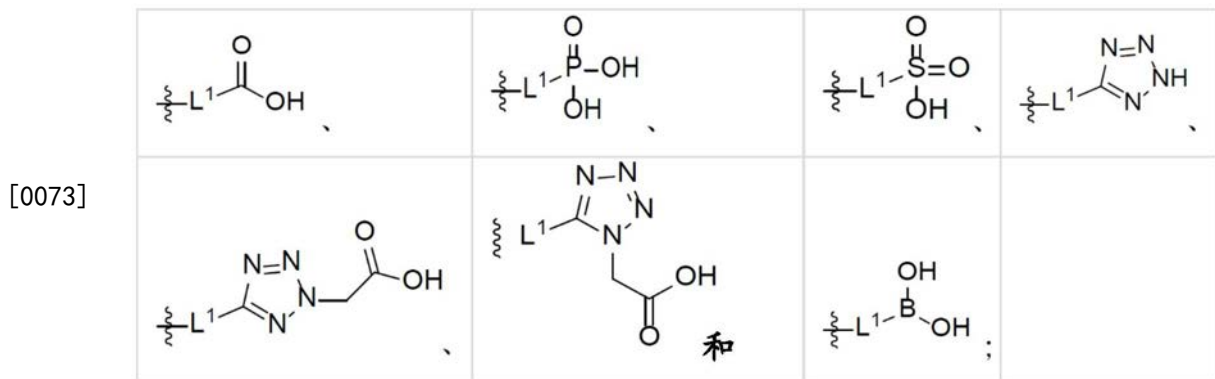
[0068] 本公开提供具有式(I)结构的化合物及其药学上可接受的盐,



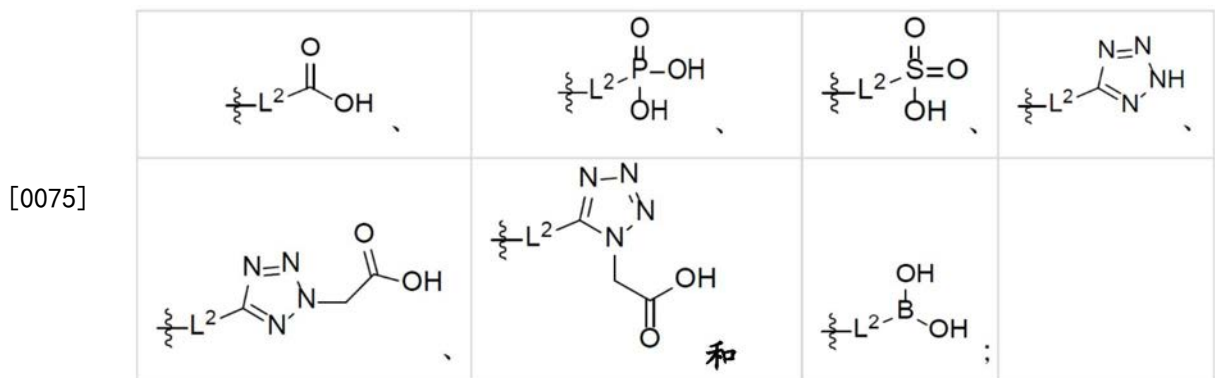
[0070] 其中

[0071] R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc和 ;

[0072] A<sup>1</sup>选自下组



[0074] A<sup>2</sup>选自下组

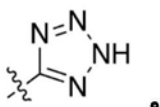


[0076] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

[0077] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;及

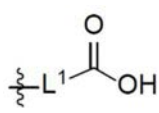
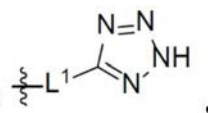
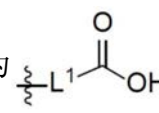
[0078] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4。

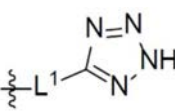
[0079] 在式(I)的一些实施方案中,其中若 $A^1(\text{CH}_2)_p$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , $A^2(\text{CH}_2)_q$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , $r$ 为2, $s$ 为3, $t$ 为1且 $u$ 为0,则 $R$ 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 或

或  在式(I)的一些实施方案中,其中若 $A^1(\text{CH}_2)_p$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , $A^2(\text{CH}_2)_q$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , $r$ 为2, $s$ 为3, $t$ 为1且 $u$ 为0,则 $R$ 不能为 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

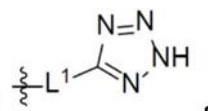
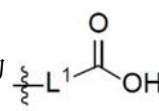
[0080] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R$ 选自 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。在某些实施方案中, $R$ 为 $-\text{OH}$ 。在某些实施方案中, $R$ 为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

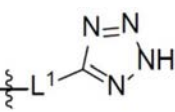
[0081] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,

其中 $A^1$ 选自  和 。在某些实施方案中, $A^1$ 为  在某些实

施方案中, $A^1$ 为 。

[0082] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,

其中 $A^2$ 选自  和 。在某些实施方案中, $A^2$ 为  在某些实

施方案中, $A^2$ 为 。

[0083] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $L^1$ 为键或 $-(\text{CH}_2)_m-$ 。在某些实施方案中, $L^1$ 为键。在某些实施方案中, $L^1$ 为 $-(\text{CH}_2)_m-$ 。

[0084] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $L^2$ 为键或 $-(\text{CH}_2)_n-$ 。在某些实施方案中, $L^2$ 为键。在某些实施方案中, $L^2$ 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 。

[0085] 在一些实施方案中,本发明提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地选自0至3。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地选自0至2。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地选自1至4。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地选自1至3。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地为0。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地为1。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地为2。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地为3。在某些实施方案中, $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 和 $u$ 独立地为4。

[0086] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $m$ 为0。在某些实施方案中, $m$ 为1。在某些实施方案中, $n$ 为0。在某些实施方案中, $n$ 为1。在某些实施方案中, $m$ 和 $n$ 为0。在某些实施方案中, $m$ 和 $n$ 为1。

[0087] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $p$ 为0。在某些实施方案中, $p$ 为1。在某些实施方案中, $p$ 为2。在某些实施方案中, $p$ 为3。

[0088] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $q$ 为0。在某些实施方案中, $q$ 为1。在某些实施方案中, $q$ 为2。在某些实施方案中, $q$ 为3。

[0089] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中r为0。在某些实施方案中,r为1。在某些实施方案中,r为2。在某些实施方案中,r为3。

[0090] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中s为0。在某些实施方案中,s为1。在某些实施方案中,s为2。在某些实施方案中,s为3。

[0091] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中t为0。在某些实施方案中,t为1。在某些实施方案中,t为2。在某些实施方案中,t为3。

[0092] 在一些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中u为0。在某些实施方案中,u为1。在某些实施方案中,u为2。在某些实施方案中,u为3。


[0093] 在某些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中p为2且q为1。

[0094] 在某些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中R为-OH或-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

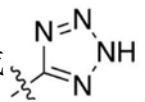
[0095] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其具有一个、两个或多个以下特征:

[0096] a) R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或OH;

[0097] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H;和

[0098] c) A<sup>2</sup>为  或-CO<sub>2</sub>H,


[0099] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH,r为2,s为3,t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在某些实施方案中,其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-

CH<sub>2</sub>C(=O)OH,r为2,s为3,t为1且u为0,则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或 .

[0100] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0101] a) R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-OH;

[0102] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H;

[0103] c) A<sup>2</sup>为  或-CO<sub>2</sub>H;

[0104] d) p为2;

[0105] e) q为1;

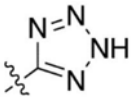
[0106] f) r为2;

[0107] g) s为3;

[0108] h) t为1;和

[0109] i) u为0,

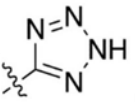
[0110] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH,r为2,s为3,t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在某些实施方案中,其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-

$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , r为2, s为3, t为1且u为0, 则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或 .

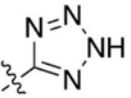
[0111] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下特征中的一个、两个或三个:

[0112] a) R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0113] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H; 和

[0114] c) A<sup>2</sup>为 ,

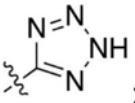
[0115] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0, 则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中, 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-

$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , r为2, s为3, t为1且u为0, 则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或 .

[0116] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0117] a) R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0118] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H;

[0119] c) A<sup>2</sup>为 ;

[0120] d) p为2;

[0121] e) q为1;

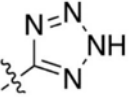
[0122] f) r为2;

[0123] g) s为3;

[0124] h) t为1; 和

[0125] i) u为0,

[0126] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0, 则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中, 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-

$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , r为2, s为3, t为1且u为0, 则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或 .

[0127] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下特征中的一个、两个或三个:

[0128] a) R为-OH;

[0129] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H; 和

[0130] c) A<sup>2</sup>为-CO<sub>2</sub>H。

[0131] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0132] a) R为-OH;

[0133] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H;

[0134] c) A<sup>2</sup>为-CO<sub>2</sub>H;

[0135] d) p为2;

[0136] e) q为1;

[0137] f) r为2;

[0138] g) s为3;

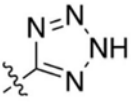
[0139] h) t为1;和

[0140] i) u为0。

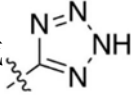
[0141] 本公开提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下特征中的一个、两个或三个:

[0142] a) R为-OH;

[0143] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H;和

[0144] c) A<sup>2</sup>为  ,

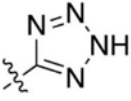
[0145] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中,其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-

CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0,则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或  .

[0146] 本公开提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0147] a) R为-OH;

[0148] b) A<sup>1</sup>为-CO<sub>2</sub>H;

[0149] c) A<sup>2</sup>为  ;

[0150] d) p为2;

[0151] e) q为1;

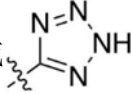
[0152] f) r为2;

[0153] g) s为3;

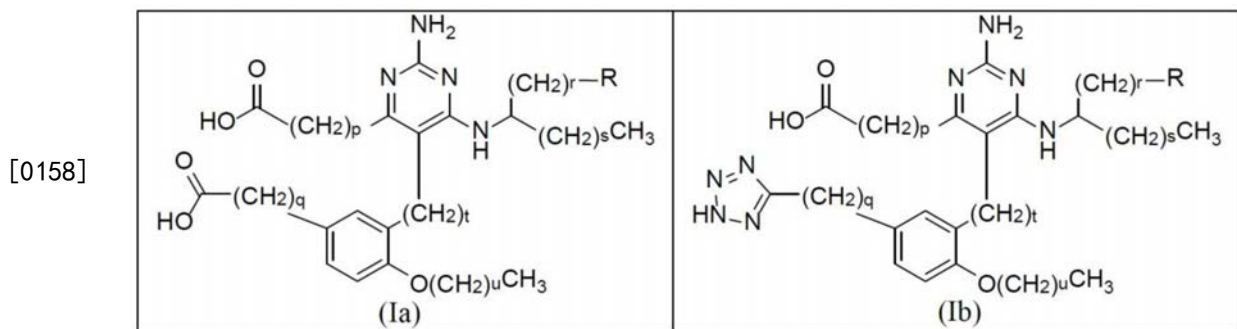
[0154] h) t为1;和

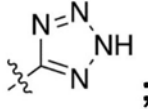
[0155] i) u为0,

[0156] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中,其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-

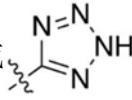
CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u为0,则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或  .

[0157] 在某些实施方案中,式 (I) 化合物为式 (Ia) 或式 (Ib) 化合物,



[0159] 其中R选自下组： $-OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 和 ；  
 自0至4。

[0160] 在一些实施方案中，其中式 (I) 化合物为式 (Ia) 化合物，且若  $p$  为2， $q$  为1， $r$  为2， $s$  为3， $t$  为1且  $u$  为0，则R不能为  $SO_2CH_3$ 。在一些实施方案中，其中式 (I) 化合物为式 (Ia) 化合物，且

若  $p$  为2， $q$  为1， $r$  为2， $s$  为3， $t$  为1且  $u$  为0，则R为  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$  或 。

[0161] 在某些实施方案中，本公开提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其具有以下特征的一个、两个或三个或多个：

[0162] a) R为  $-SO_2CH_3$  或  $-OH$ ；

[0163] b)  $p$  为2；

[0164] c)  $q$  为1；

[0165] d)  $r$  为2；

[0166] e)  $s$  为3；

[0167] f)  $t$  为1；和

[0168] g)  $u$  为0，

[0169] 其中若  $A^1(CH_2)_p$  为  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ， $A^2(CH_2)_q$  为  $-CH_2C(=O)OH$ ， $r$  为2， $s$  为3， $t$  为1且  $u$  为0，则R不能为  $SO_2CH_3$ 。

[0170] 本公开提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，

[0171] 其中若  $A^1(CH_2)_p$  为  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ， $A^2(CH_2)_q$  为  $-CH_2C(=O)OH$ ， $r$  为2， $s$  为3， $t$  为1且  $u$  为0，则R不能为  $SO_2CH_3$ 。

[0172] 在某些实施方案中，本公开提供式 (Ia)、式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐，其具有以下特征的一个、两个或三个或多个：

[0173] a) R为  $-SO_2CH_3$  或  $-OH$ ；

[0174] b)  $p$  为2；

[0175] c)  $q$  为1；

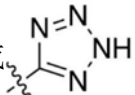
[0176] d)  $r$  为2；

[0177] e)  $s$  为3；

[0178] f)  $t$  为1；和

[0179] g)  $u$  为0。

[0180] 在一些实施方案中,其中式(I)化合物为式(Ia)化合物,其中若p为2,q为1,r为2,s为3,t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中,其中式(I)化合物为式(Ia)化合物,

且若p为2,q为1,r为2,s为3,t为1且u为0,则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或.

[0181] 本公开提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0182] a) R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0183] b) p为2;

[0184] c) q为1;

[0185] d) r为2;

[0186] e) s为3;

[0187] f) t为1;和

[0188] g) u为0,

[0189] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH,r为2,s为3,t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0190] 本公开提供式(Ia)、式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0191] a) R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0192] b) p为2;

[0193] c) q为1;

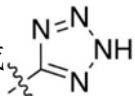
[0194] d) r为2;

[0195] e) s为3;

[0196] f) t为1;和

[0197] g) u为0。

[0198] 在一些实施方案中,其中式(I)化合物为式(Ia)化合物,其中若p为2,q为1,r为2,s为3,t为1且u为0,则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中,其中式(I)化合物为式(Ia)化合物,

且若p为2,q为1,r为2,s为3,t为1且u为0,则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或.

[0199] 本公开提供式(Ia)、式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐,其中R为-OH。

[0200] 本公开提供式(Ia)、式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下特征的一个、两个或三个或多个:

[0201] a) R为-OH;

[0202] b) p为2;

[0203] c) q为1;

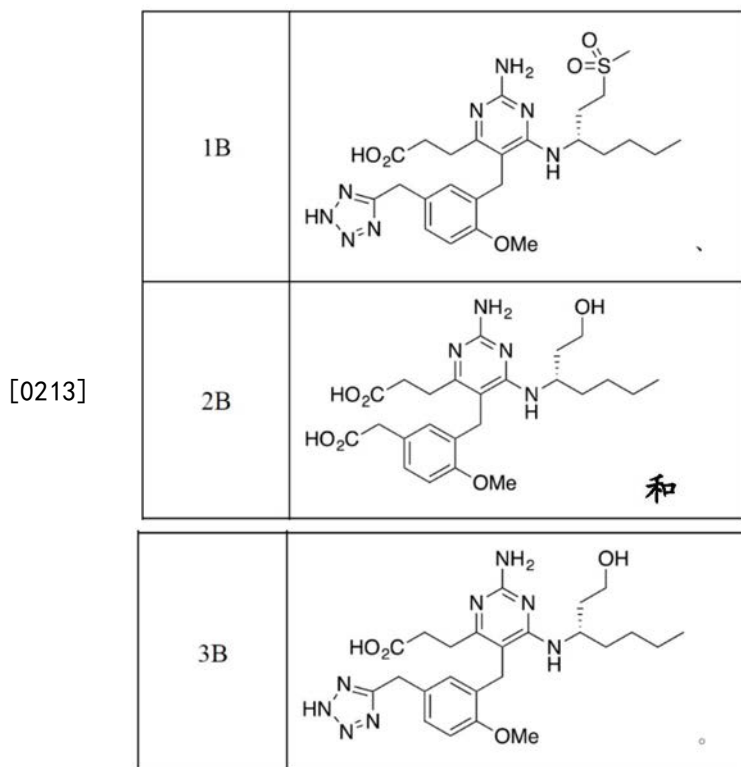
[0204] d) r为2;

[0205] e) s为3;

[0206] f) t为1;和

[0207] g) u为0。





[0214] 在一些实施方案中,化合物为化合物1A或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物为化合物2A或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物为化合物3A或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物为化合物1B或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物为化合物2B或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物为化合物3B或其药学上可接受的盐。

[0215] 在某些实施方案中,本公开提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物为单一对映异构体。在某些实施方案中,携带 $(\text{CH}_2)_r\text{-R}$ 、 $(\text{CH}_2)_s\text{CH}_3$ 及 $\text{-NH}$ 的碳的立体中心为(S)-对映异构体。在某些实施方案中,携带 $(\text{CH}_2)_r\text{-R}$ 、 $(\text{CH}_2)_s\text{CH}_3$ 及 $\text{-NH}$ 的碳的立体中心为(R)-对映异构体。

[0216] 除非另有说明,否则本文所描绘之结构亦意图包括仅在存在一或多个同位素富集原子方面不同的化合物。举例而言,除氢原子经氘或氚置换,或碳原子经 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 置换,或氮原子经 $^{15}\text{N}$ 置换,或氧原子经 $^{17}\text{O}$ 或 $^{18}\text{O}$ 置换外,具有本发明结构的化合物处于本发明之范畴内。此类同位素标记化合物适用作研究或诊断工具。

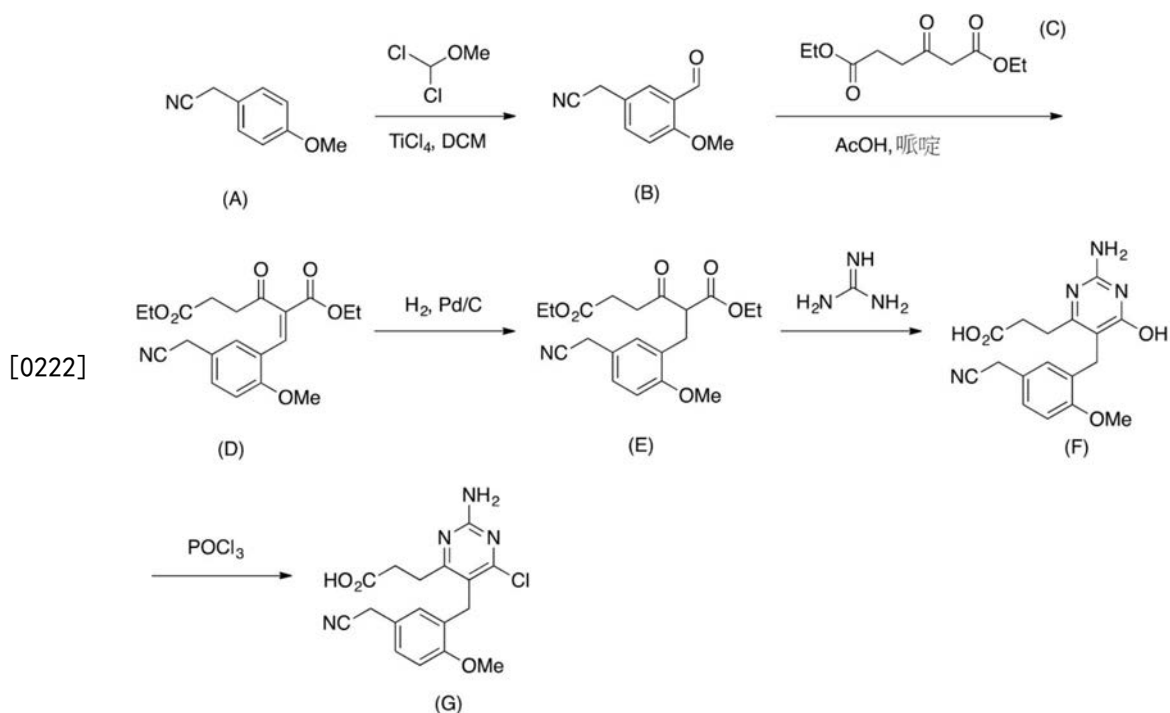
#### [0217] 通用合成方法

[0218] 如本文所指出,本公开包括特定代表性化合物,其在本文中鉴别具有特性。可通过多种方法制得本公开化合物,包括熟知的标准合成方法。说明性通用合成方法阐述于下文中,随后在工作实施例中制备本发明的具体化合物。

[0219] 在下文所述的所有实施例中,必要时根据合成化学反应的通用原理采用敏感或反应基团的保护基团。保护基团根据有机合成标准方法来操控(T.W.Greene及P.G.M.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley&Sons, New York(1999))。在化合物合成的适宜阶段、使用对于本领域技术人员显而易见的方法来除去此类基团。对方法以及反应条件及其执行次序的选择应与本公开化合物的制备一致。

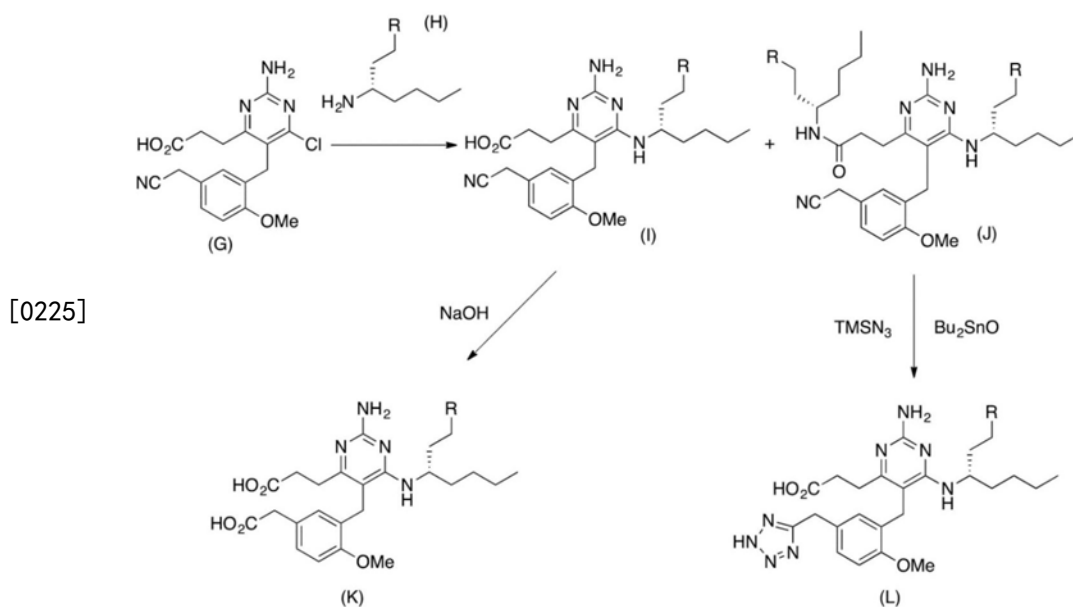
[0220] 化合物中间体及本公开化合物的代表性合成示于以下流程中。

[0221] 流程1:通用化合物中间体的合成



[0223] 在流程1中,可使用适合试剂使式(A)化合物甲酰化,得到式(B)。随后可在乙酸及哌啶存在下使式(B)经历与式(C)的缩合反应,得到式(D)。式(D)可在标准氢化条件下还原,得到式(E)。式(E)可与碳酸脲反应以形成如式(F)中的嘧啶环。式(F)可用 $\text{POCl}_3$ 处理,得到相应式(G),其用于后续转化以提供本文所示例的化合物。

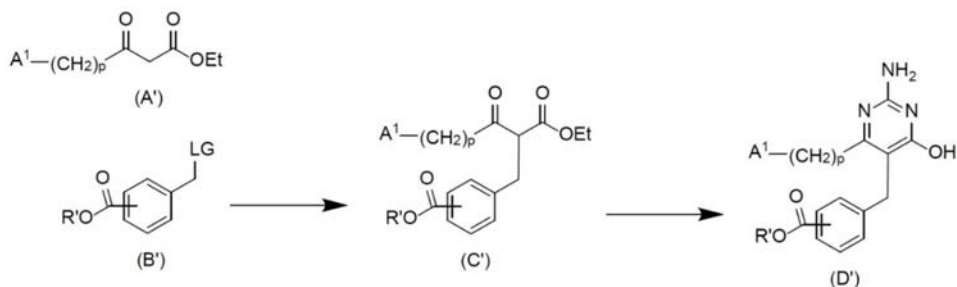
[0224] 流程2:通用化合物(K)及(L)的合成



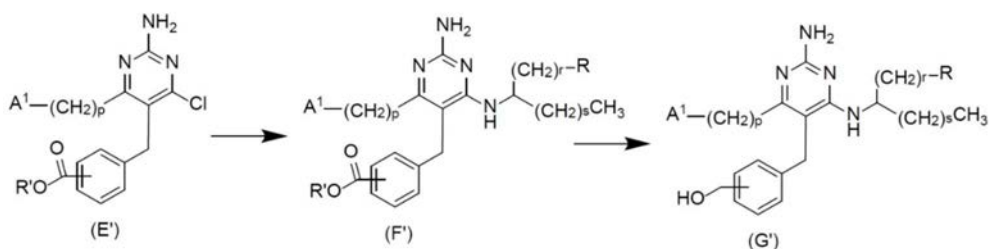
[0226] 在流程2中,式(G)化合物可由具有式(H)的胺取代,得到具有式(I)的单取代的化合物与具有式(J)的二取代的化合物的混合物。式(I)化合物可进一步水解成羧酸,得到式(K)化合物。式(J)化合物可进一步转化成四唑,得到式(L)化合物。

[0227] 本发明化合物的代表性合成示于流程3中。

## [0228] 流程3



## [0229]



[0230] 在流程3中, LG为离去基团;且R'为H或烷基。式(A')化合物及式(B')化合物为市售起始物质。或者,式(A')化合物及式(B')化合物可使用市售起始物质及/或通过常规合成方法制备的起始物质、经由多种不同合成途径来合成。

[0231] 继续参考流程3,式(C')化合物可如下制备:使式(A')化合物与碱如氢氧化钠在适合溶剂如四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中、在例如0°C至室温(20°C)的温度反应,接着添加式(B')化合物。随后优选在例如50°C至100°C的温度、任选在添加剂如碘化钾存在下加热反应物。

[0232] 式(D')化合物可通过使式(C')化合物与胍或碳酸胍在适合溶剂如甲醇或乙醇中、在例如50°C至150°C范围的温度反应来制备。

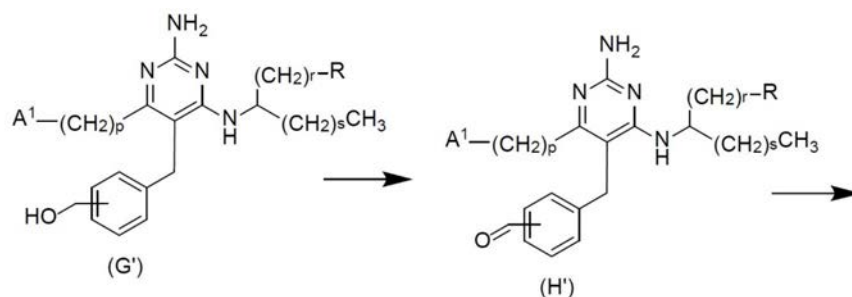
[0233] 式(E')化合物可通过使式(D')化合物与磷酰氯在例如50°C至110°C的温度反应来制备。

[0234] 式(F')化合物可通过使式(E)化合物与过量的式-NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>的胺在适合溶剂如NMP、丁醇或1,2-二噁烷中、在例如50°C至150°C的温度反应来制备。或者,反应可在例如50°C至200°C的温度、在微波中进行。

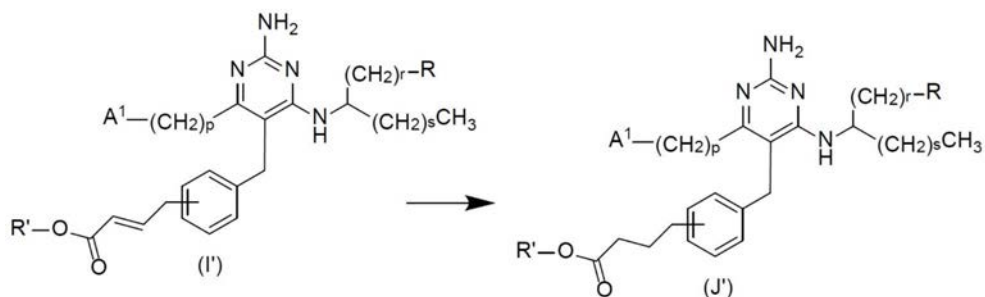
[0235] 式(G')化合物可通过使式(F')化合物与还原剂如氢化锂铝在适合溶剂如四氢呋喃中、在例如自0°C至60°C的温度反应来制备。

[0236] 本发明化合物的代表性合成示于流程4中。

## [0237] 流程4



[0238]



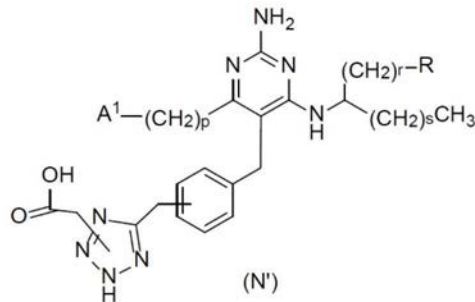
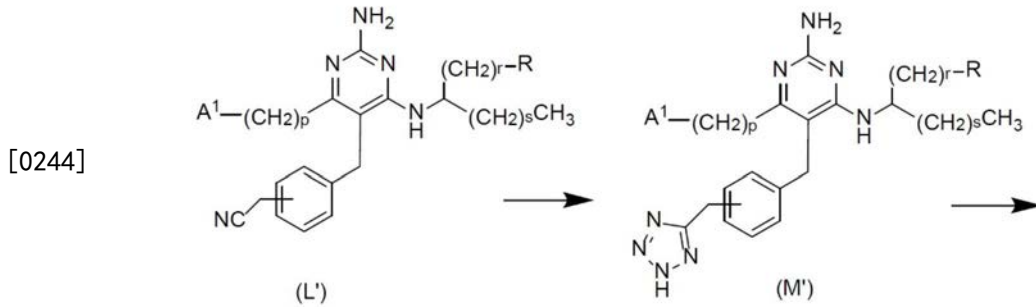
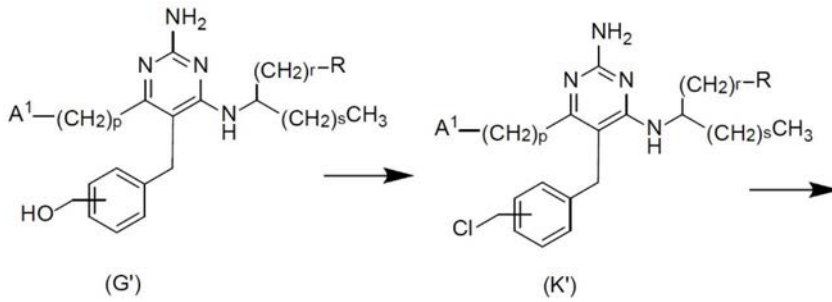
[0239] 如流程4中所说明,式(H')化合物可通过使式(G')化合物与氧化剂如氧化锰在适合溶剂如四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中、在例如40℃至100℃的温度反应来制备。

[0240] 式(I')化合物可通过使式(H')化合物与R'-O-C(O)-CH=PPh<sub>3</sub>经由维蒂希反应(Wittig reaction)进行反应来制备。反应可在例如50℃至150℃的温度、在适合溶剂如四氢呋喃中进行。R'为H或烷基。

[0241] 式(J')化合物可通过在氢化条件下还原式(I')化合物来制备。反应可用催化剂如钯/碳在氢气气氛下、在适合溶剂如乙酸乙酯中、在例如自20℃至100℃的温度进行。

[0242] 本发明化合物的代表性合成示于流程5中。

[0243] 流程5



[0245] 如流程5中所说明,式(K')化合物可通过使式(G')化合物与氯化试剂如亚硫酸氯在适合溶剂如二氯甲烷中、在例如室温至50℃的温度反应来制备。

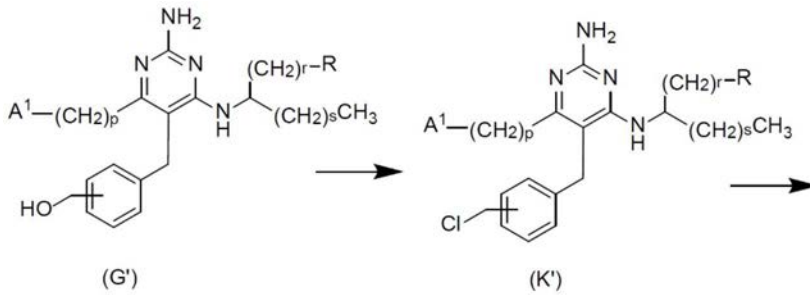
[0246] 式(L')化合物可通过使式(K')化合物与氰化盐如氰化钾在适合溶剂如二甲基亚砷或N,N-二甲基甲酰胺(或两种溶剂的混合物)中、在例如室温至50℃的温度反应来制备。

[0247] 式(M')化合物可通过使式(L')化合物与迭氮试剂如迭氮三甲基硅烷在迭氮-腈环加成反应中反应来制备。反应可在适合溶剂如NMP或二噁烷中、在例如50℃至150℃的温度进行。反应可在催化剂如氧化二丁基锡存在下进行。

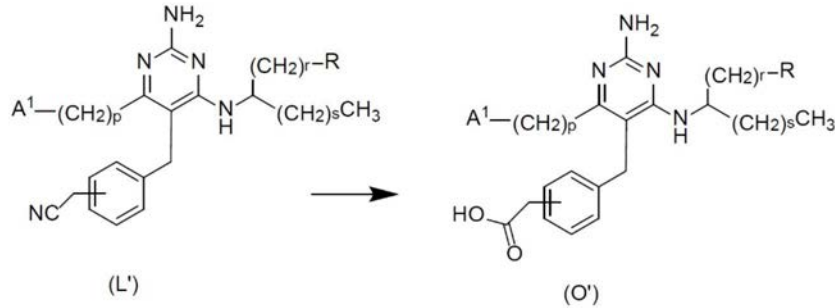
[0248] 式(N')化合物可通过使式(M')化合物与烷化剂如2-溴乙酸酯在适合溶剂如丙酮中、在例如0℃至60℃的温度反应来制备。

[0249] 本发明化合物的代表性合成示于流程6中。

[0250] 流程6



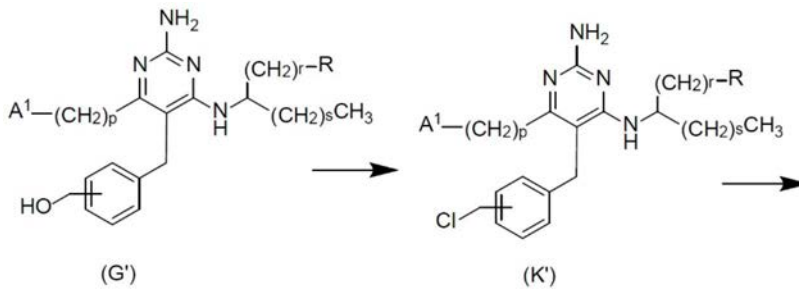
[0251]



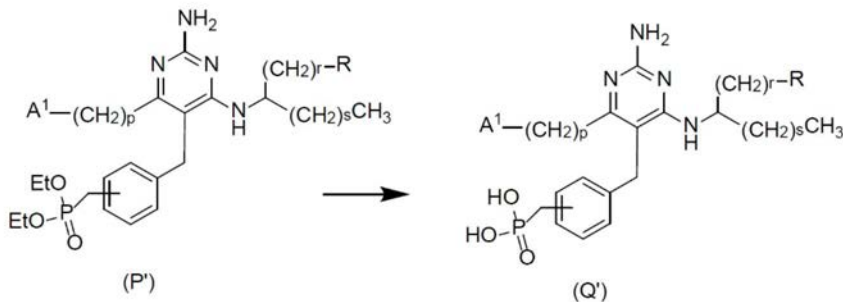
[0252] 上文在流程5中描述了式(K')及式(L')化合物的制备。如流程6中所说明,式(O')化合物可通过在50℃至200℃的温度、在适合溶剂如乙-1,2-二醇及水(或其混合物)中、如使用碱如氢氧化钾使式(L')化合物水解来制备。

[0253] 本发明化合物的代表性合成示于流程7中。

[0254] 流程7



[0255]

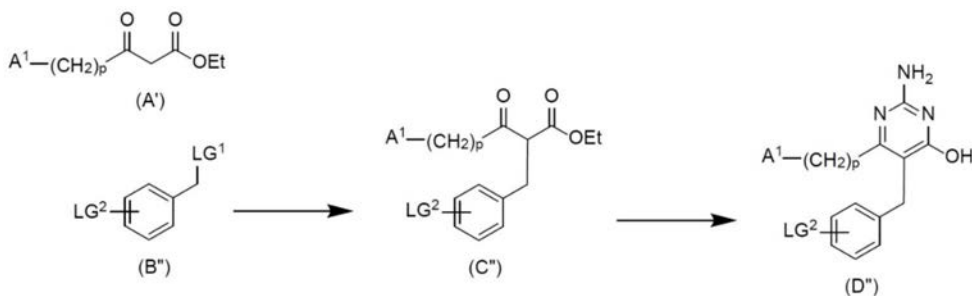


[0256] 上文在流程5中描述了式(K')化合物的制备。如流程7中所说明,式(P')化合物可通过使式(K')化合物与亚磷酸三乙酯在适合溶剂中或无溶剂情况下、在例如50℃至150℃的温度反应来制备。

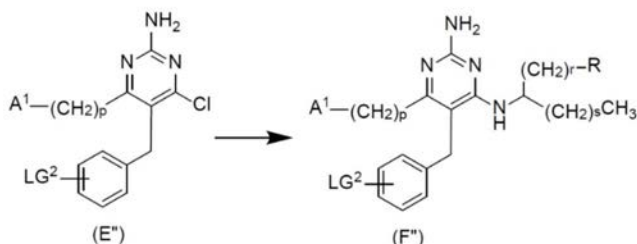
[0257] 式(Q')化合物可通过使式(P')化合物与用来移除乙基的试剂如溴三甲基硅烷在适合溶剂如二氯甲烷中、在例如室温至60℃的温度反应来制备。

[0258] 本发明化合物的代表性合成示于流程8中。

## [0259] 流程8



## [0260]



[0261] 在流程8中,  $LG^1$ 及 $LG^2$ 为离去基团。式(A')及式(B'')化合物为市售起始物质。或者, 式(A')及式(B'')化合物可使用市售起始物质及/或通过常规合成方法制备的起始物质、经由多种不同合成途径来合成。

[0262] 如流程8中所说明, 式(C'')化合物可如下制备: 使式(A')化合物与碱如氢氧化钠在适合溶剂如四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中、在例如0°C至室温(20°C)的温度反应, 接着添加式(B'')化合物。随后优选在例如50°C至100°C的温度、任选在添加剂如碘化钾存在下加热反应物。

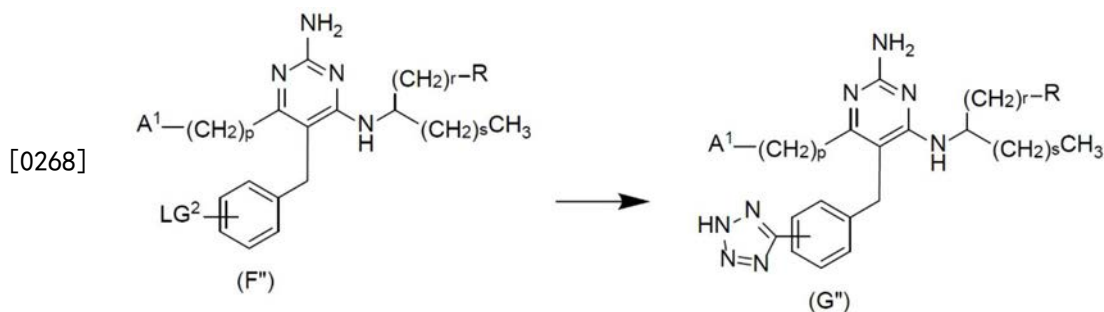
[0263] 式(D'')化合物可通过使式(C'')化合物与胍或碳酸胍在适合溶剂如甲醇或乙醇中、在例如50°C至150°C范围的温度反应来制备。

[0264] 式(E'')化合物可通过使式(D'')化合物与磷酰氯在例如50°C至110°C的温度反应来制备。

[0265] 式(F'')化合物可通过使式(E'')化合物与过量的式 $NH_2CH(CH_2)_rR(CH_2)_sCH_3$ 的胺在适合溶剂如NMP、丁醇或1,2-二噁烷中、在例如50°C至150°C的温度反应来制备。或者, 反应可在例如50°C至200°C的温度、在微波中进行。

[0266] 本发明化合物的代表性合成示于流程9中。

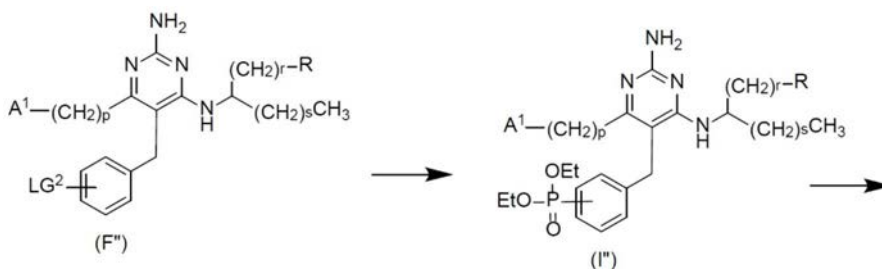
## [0267] 流程9



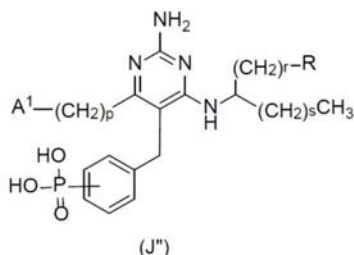
[0269] 如流程9中所说明, 式(G'')化合物可通过使式(F'')化合物与迭氮试剂如迭氮三甲基硅烷在迭氮-膦环加成反应中反应来制备。 $LG^2$ 为离去基团。反应可在例如50°C至150°C的温度、在适合溶剂如NMP或二噁烷中进行。反应可在催化剂如氧化二丁基锡存在下进行。

[0270] 本发明化合物的代表性合成示于流程10中。

[0271] 流程10



[0272]



[0273] 如流程10中所说明,式(I'')化合物可通过使式(F'')化合物与亚磷酸三乙酯在适合溶剂中或无溶剂情况下、在例如50℃至150℃的温度反应来制备。LG<sup>2</sup>为离去基团。

[0274] 式(J'')化合物可通过使式(I'')化合物与用来移除乙基的试剂如溴三甲基硅烷在适合溶剂如二氯甲烷中、在例如室温至60℃的温度反应来制备。

[0275] 治疗方法

[0276] 式I、Ia、Ib、1A至3A及1B至3B化合物及其药学上可接受的盐具有作为药物的活性,尤其作为To11样受体、尤其TLR7活性的调节剂。

[0277] 本公开提供治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,呼吸病症为肺癌。

[0278] 本公开提供治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的本公开的药物组合物。在一个实施方案中,呼吸病症为肺癌。

[0279] 式I、Ia、Ib、1A至3A及1B至3B化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗呼吸病症,其包括与呼吸道相关的病症。如本文所用的呼吸病症亦包括癌症。以下为本公开所涵盖的呼吸病症的非限制性实例:

[0280] 1. 呼吸道: 气道阻塞性疾病, 包括: 哮喘, 包括支气管性、过敏性、内因性、外因性、运动诱发性、药物诱发性 (包括阿司匹林及NSAID诱发) 及尘埃诱发性哮喘, 包括间歇性及持续性及所有严重程度, 及其他引起气道过度反应的病因; 慢性阻塞性肺病 (COPD); 支气管炎, 包括感染性及嗜酸性 (eosinophilic) 支气管炎; 肺气肿; 支气管扩张; 囊肿性纤维化 (cystic fibrosis); 结节病 (sarcoidosis); 农夫肺及相关疾病; 过敏性肺炎; 肺纤维化, 包括隐源性纤维化肺泡炎 (cryptogenic fibrosing alveolitis)、特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias)、并发有抗增生性疗法及慢性感染的纤维化, 包括结核及曲霉病 (aspergillosis) 及其他真菌感染; 肺移植并发症; 肺血管的血管炎性及血栓性病症, 及肺高血压; 镇咳活性, 包括治疗与气道的炎性及分泌性病症相关的慢性咳嗽及医源性咳嗽 (iatrogenic cough); 急性及慢性鼻炎, 包括药物性鼻炎及血管运动性鼻炎; 常年性及季节性过敏性鼻炎, 包括神经性鼻炎 (枯草热); 鼻息肉; 急性病毒感染, 包括普通感

冒,及呼吸道合胞病毒、流感、冠状病毒(包括SARS)及腺病毒所致的感染;及

[0281] 2.肿瘤学:治疗常见癌症,包括上呼吸道及下呼吸道、肺、胃肠道(包括食道)、头颈部及耳/鼻/咽喉的癌症;包括预防及治疗转移性疾病及肿瘤复发。

[0282] 具体地,式I、Ia、Ib、1A至3A及1B至3B化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗呼吸疾病。在一些实施方案中,呼吸病症为癌症。在特定实施方案中,癌症选自肺癌、上呼吸道及下呼吸道癌症、头颈癌及耳/鼻/咽喉癌。在一个实施方案中,呼吸病症为肺癌。在替代实施方案中,呼吸病症为非癌性的。在特定实施方案中,非癌性呼吸病症选自下组:哮喘、过敏及慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0283] 在一些实施方案中,式I、Ia、Ib、1A至3A及1B至3B的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗与呼吸消化(aerodigestive)病状相关的呼吸病症。呼吸消化病症可为与呼吸道的器官及组织和消化道上部、包括唇、口腔、舌部、鼻、咽喉、声带和食道及气管的部分相关的病症。在某些实施方案中,呼吸消化病症为耳、鼻或咽喉的癌症。

[0284] 在一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐用作佐剂的用途。在另一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐治疗癌症的用途。在再另一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐用来治疗癌症及用作佐剂的用途。在再另一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐治疗癌症和/或用作佐剂的用途。

[0285] 在另一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐治疗呼吸疾病的用途。在再另一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐治疗呼吸病症和用作佐剂的用途。在再另一方面,本公开提供式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐治疗呼吸病症和/或用作佐剂的用途。在一些实施方案中,呼吸病症为癌症。在更特定实施方案中,呼吸病症为肺癌。

[0286] 因此,本公开提供如上文所定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。

[0287] 在另一方面,本公开提供如上文定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐在制备用于疗法的药剂中的用途。在特定实施方案中,药剂用于治疗呼吸疾病。

[0288] 本公开提供治疗有需要个体中与TLR7调节相关的呼吸病症的方法,其包括向个体施用有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。本公开还提供本公开化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与TLR7调节相关的病症。本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与TLR7调节相关病症的药剂中的用途。在某些实施方案中,呼吸病症为癌症。在特定实施方案中,癌症选自肺癌、上呼吸道及下呼吸道之癌症、头颈癌及耳/鼻/咽喉的癌症。在其他实施方案中,呼吸病症为非癌性的。在特定实施方案中,非癌性呼吸病症选自下组:哮喘、过敏及慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0289] 在本文所述方法的一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐经由吸入施用至有需要的个体。

[0290] 除非特定地相反指示,否则在本说明书上下文中,术语“疗法(therapy)”也包括“预防(prophylaxis)”。应相应地解释术语“治疗性(therapeutic)”及“治疗上(therapeutically)”。

[0291] 期望预防尤其有关于治疗已遭受相关疾病或病症的先前发作或另外被视为处于该疾病或病症的增加风险下的人。处于罹患特定疾病或病症风险下的人通常包括具有该疾病或病症家族史的那些或已通过基因测试或筛检鉴定为尤其易患该疾病或病症的那些。

[0292] 本公开再进一步提供治疗包含异常细胞生长或由其引起的疾病或病症(例如癌症)或降低该疾病或病症的风险的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上文所定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐。

[0293] 本公开还提供治疗阻塞性气道疾病或病症(例如哮喘或COPD)或降低该疾病或病症的风险的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上文所定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B的化合物或其药学上可接受的盐。

[0294] 对于以上所提及的治疗用途,所施用的剂量当然将随所采用的化合物、施用模式、所需治疗及所指示病症而变化。举例而言,若吸入,则本公开化合物的每日剂量可在每公斤体重约0.05微克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至每公斤体重约100微克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )范围内。或者,若化合物经口施用,则本公开化合物的每日剂量可在每公斤体重约0.01微克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至每公斤体重约100毫克( $\text{mg}/\text{kg}$ )范围内。

[0295] 药物组合物

[0296] 式I、Ia、Ib、1A至3A及1B至3B化合物及其药学上可接受的盐可独立使用,但通常将以药物组合物形式施用,其中式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B、化合物/盐(活性成分)与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体组合。用于选择及制备适合药物制剂的常规方法描述于例如“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中。

[0297] 本公开提供药物组合物,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药学上可接受的载体为羧甲基纤维素、盐水、水或另一水溶液。在另一实施方案中,药学上可接受的载体为0.1%至5%羧甲基纤维素水溶液。

[0298] 在某些实施方案中,施用可为鼻内、吸入或气管内施用。

[0299] 视施用模式而定,药物组合物将包含约0.05%至约99w%(重量百分比)、更特定约0.05至约80w%、再更特定约0.10至约70w%、且甚至更特定约0.10至约50w%的活性成分,所有重量百分比均以总组合物计。

[0300] 本公开还提供药物组合物,其包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体组合的如上文所定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐。

[0301] 本公开进一步提供用于制备本公开的药物组合物的方法,该方法包括将如上文所定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合。

[0302] 药物组合物可以如下施用:局部施用(例如至皮肤或肺和/或气管),以例如乳膏、溶液、悬浮液、七氟烷(heptafluoroalkane, HFA)气雾剂及干粉制剂、例如称为**Turbuhaler**<sup>®</sup>的吸入器装置中的制剂的形式;或全身性施用,例如通过口服以片剂、胶囊、糖浆、散剂或颗粒形式施用;或以注射用无菌溶液、悬浮液或乳液形式通过胃肠外施用(包括静脉内、皮下、肌肉内、血管内或输注);或以栓剂形式通过直肠施用。

[0303] 本公开化合物(包括药学上可接受的盐)的干粉制剂及加压HFA气雾剂可通过经口或经鼻吸入施用。对于吸入而言,化合物宜呈细粉状(finely divided)。细粉状化合物的质

量中值直径优选低于10微米( $\mu\text{m}$ ),且可在分散剂如 $\text{C}_8$ - $\text{C}_{20}$ 脂肪酸或其盐(例如油酸)、胆汁盐、磷脂、烷基醚类、全氟化或聚乙氧基化表面活性剂或其他药学上可接受分散剂的帮助下悬浮于推进剂混合物中。

[0304] 本公开化合物也可借助于干粉吸入器施用。吸入器可为单剂量或多剂量吸入器,且可为呼吸致动的干粉吸入器。

[0305] 一种可能性为将本公开化合物的细粉与载体物质、例如单糖、二糖或多糖、糖醇或另一多元醇混合。适合的载体为糖,例如乳糖、葡萄糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麦芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇;及淀粉。或者,可将细粉状化合物经另一物质包衣。粉剂混合物也可分配至硬明胶胶囊中,其各含所需剂量的活性化合物。

[0306] 另一种可能性为将细粉状粉剂加工成球体,该球体在吸入过程间分解。该球化粉剂可填充至多剂量吸入器的药物储库中,例如被称为**Turbuhaler<sup>®</sup>**的药物储库,其中给药单元计量随后患者吸入所需的剂量。用该系统将具有或不具有载体物质的活性成分递送至患者。

[0307] 组合疗法

[0308] 本公开化合物(亦即式I、Ia、Ib、1A至3A及1B至3B的化合物及其药学上可接受的盐)也可与用于治疗以上病症的其他化合物联合施用。

[0309] 因此,本公开进一步涉及组合疗法,其中本公开化合物或包含本公开化合物的药物组合物或制剂与另一治疗剂或多种治疗剂并行或相继或以组合制剂施用,用于治疗一种或多种所列病症。

[0310] 上文所定义的抗癌治疗可以以单独疗法施用,或可除本公开化合物以外,可包含常规的手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可包括一种或多种以下类别的抗肿瘤剂:

[0311] (i) 如在医学肿瘤学中所使用的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如烷化剂(例如顺铂(cis-platin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustard)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氯芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)及亚硝基脲(nitrosoureas);抗代谢药(例如吉西他滨(gemcitabine)及叶酸拮抗剂(如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶及替加氟、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氨喋呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)及羟基脲(hydroxyurea));抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素类如阿霉素(adriamycin)、博莱霉素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素C(mitomycin-C)、放线菌素(dactinomycin)及光辉霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂(例如长春花属生物碱(vinca alkaloid),如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)及长春瑞宾(vinorelbine)及紫杉烷类(taxoid)如紫杉醇(taxol)及多西紫杉醇(taxotere)及polokinase抑制剂);及拓朴异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin),如依托泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、拓朴替康(topotecan)及喜树碱(camptothecin));

[0312] (ii) 细胞生长抑制剂,如抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)

及艾多昔芬 (iodoxyfene)、抗雄激素 (例如比卡鲁胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide) 及乙酸环丙孕酮 (cyproterone acetate))、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂 (例如戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprorelin) 及布舍瑞林 (buserelin))、孕激素类 (例如乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、芳香酶抑制剂 (例如阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、维拉唑 (vorazole) 及依西美坦 (exemestane)) 及5 $\alpha$ 还原酶抑制剂如非那雄安 (finasteride) ;

[0313] (iii) 抗侵袭剂 (例如c-Src激酶家族抑制剂, 如4-(6-氯-2,3-亚甲二氧基苯基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉 (AZD0530; 国际专利申请案W0 01/94341) 及N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶基-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺 (达沙替尼 (dasatinib), BMS-354825; J. Med. Chem. .2004, 47, 6658-6661), 及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他 (marimastat)、尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂 (urokinase plasminogen activator) 受体功能抑制剂或针对肝素酶 (Heparanase) 的抗体) ;

[0314] (iv) 生长因子功能抑制剂: 例如此类抑制剂包括生长因子抗体及生长因子受体抗体 (例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗 (trastuzumab) [Herceptin<sup>TM</sup>]、抗EGFR抗体帕尼单抗 (panitumumab)、抗erbB1抗体西妥昔单抗 (cetuximab) [Erbix, C225] 及Stern等人在Critical reviews in oncology/haematology, 2005, 第54卷, ppl 1-29中所公开的任何生长因子或生长因子受体抗体); 此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族抑制剂 (例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂, 如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (吉非替尼 (gefitinib), ZD 1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-胺 (埃罗替尼 (erlotinib), OSI-774) 及6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺 (CI 1033)); erbB2酪氨酸激酶抑制剂, 如拉帕替尼 (lapatinib); 肝细胞生长因子家族抑制剂; 血小板衍生生长因子家族抑制剂如伊马替尼 (imatinib); 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂 (例如Ras/Raf信号传递抑制剂, 如法呢基转移酶抑制剂, 如索拉非尼 (sorafenib) (BAY 43-9006)); 经由MEK及/或AKT激酶进行的细胞信号传递抑制剂; 肝细胞生长因子家族抑制剂; c-kit抑制剂; abl激酶抑制剂; IGF受体 (胰岛素样生长因子) 激酶抑制剂; aurora激酶抑制剂 (例如AZD1 152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528及AX39459) 及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂如CDK2及/或CDK4抑制剂;

[0315] (v) 抗血管生成剂, 如抑制血管内皮生长因子的作用的那些 [例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 (bevacizumab) (Avastin<sup>TM</sup>) 及VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基) 喹唑啉 (ZD6474; W0 01/32651的实例2)、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基) 喹唑啉 (AZD2171; W0 00/47212的实例240)、瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787; W0 98/35985) 和SU1 1248 (舒尼替尼 (sunitinib); W0 01/60814), 化合物如国际专利申请W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354公开的那些及通过其他机制起作用的化合物 (例如利诺胺 (linomide)、整合蛋白 $\alpha$ v $\beta$ 3功能抑制剂及血管生长抑制素)];

[0316] (vi) 血管损伤剂, 如Combretastatin A4及国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434及W0 02/08213所公开的化合物;

- [0317] (vii) 反义疗法,例如针对上文所列靶点的疗法,如ISIS 2503,抗ras反义;
- [0318] (viii) 基因疗法途径,包括例如置换异常基因如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的途径、GDEPT(基因导向的酶前药疗法)途径如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些,及提高患者对化学疗法或放射疗法的耐受性的途径如多药抗性基因疗法;
- [0319] (ix) 免疫疗法途径,包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的离体及体内途径,如用细胞介素如白介素2、白介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染;降低T细胞无反应性的途径;使用经转染免疫细胞如细胞因子转染的树突状细胞的途径;使用细胞因子转染的肿瘤细胞株的途径及使用抗个体基因型抗体的途径;
- [0320] (x) 检查点抑制剂,包括但不限于针对如下的抗体:PD-1/PD-L1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、OX-40、GITR、VISTA、4-1BB、CD40、TIGIT、BTLA;
- [0321] (xi) 激酶抑制剂,包括但不限于以下的小分子或单克隆抗体抑制剂: BRAF、EGFR、ALK、RAS、RAF、VEGF、HER、c-MET、MEK、FGFR、BCR-ABL、PI3K;
- [0322] (xii) 癌症/免疫代谢抑制剂,包括但不限于以下抑制剂: IDO、TDO、GLS、IDH、精氨酸酶(arginase)、腺苷受体、CD73、CD39;
- [0323] (xiii) 表观遗传调节剂,包括但不限于HDAC、溴区结构域(bromodomain)、甲基转移酶的抑制剂;
- [0324] (xiv) 发育路径调节剂,包括但不限于Smo、Wnt、YAP;
- [0325] (xv) 其他抗癌或免疫肿瘤学生物制剂,包括但不限于溶瘤病毒、BCG、CART、细胞因子;和
- [0326] (xv) 抗体,包括但不限于PD-1抗体及PD-L1抗体。
- [0327] 此外,为治疗炎症性疾病、COPD、哮喘及过敏性鼻炎,本公开化合物可与以下活性剂组合:如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂(TNF- $\alpha$ )如抗TNF单克隆抗体(例如雷米卡德(Remicade)、CDP-870及阿达木单抗(adalimumab))及TNF受体免疫球蛋白分子(如Enbrel);无论是局部还是全身性施用的非选择性环加氧酶COX-1/COX-2抑制剂(如吡罗昔康(piroxicam)、双氯芬酸(diclofenac)、丙酸类如萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flubiprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)及布洛芬(ibuprofen)),芬那酸类如甲芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、阿扎丙酮(azapropazone),吡唑酮类如保泰松(phenylbutazone),水杨酸盐如阿司匹林(aspirin); COX-2抑制剂(如美洛昔康(meloxicam)、塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、鲁马昔布(lumarocoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)及依托考昔(etoricoxib));皮质类固醇(corticosteroids);糖皮类固醇(无论通过局部、经口、肌肉内、静脉内或关节内途径施用); $\beta$ 激动剂;抗组胺类;甲氨喋呤、来氟米特(lefunomide);羟氯喹(hydroxychloroquine)、d-青霉胺、金诺芬(auranofin)或其他胃肠外或经口金制剂。
- [0328] 本公开又进一步涉及靶向以下类别受体的其他先天性免疫激动剂,包括但不限于TLR(Toll样受体);NLR(Nod样受体);CLR(C型外源凝集素受体);RLR(RIG-I样受体);及STING(干扰素基因刺激剂)。
- [0329] 本公开又进一步涉及本公开化合物与以下的组合:白三烯生物合成抑制剂、5-脂加氧酶(5-LO)抑制剂或5-脂加氧酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂,如:齐留通(zileuton);ABT-761;芬留顿(fenleuton);替泊沙林(tepoxalin);Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-取

代)-噻吩-2-烷基磺酰胺;2,6-二-叔丁基苯酚脞;甲氧基四氢吡喃类如Zeneca ZD-2138;化合物SB-210661;吡啶基取代的2-氰基萘化合物如L-739,010;2-氰基喹啉化合物如L-746,530;或吡啶或喹啉化合物如MK-591、MK-886和BAY x 1005。

[0330] 本公开还涉及本公开化合物与选自下组的白三烯(LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>和LTE<sub>4</sub>)的受体拮抗剂的组合:吩噻嗪-3-酮类如L-651,392;脒基化合物如CGS-25019c;苯并噁胺类(benzoxalamines)如昂唑司特(ontazolast);苄基苯甲脒(benzenecarboximidamides)如BIIL 284/260;及化合物如扎鲁司特(zafirlukast)、阿鲁司特(ablukast)、孟鲁司特(montelukast)、普鲁司特(pranlukast)、维鲁司特(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特(iralukast)(CGP 45715A)和BAY x 7195。

[0331] 本公开又进一步涉及本公开化合物与磷酸二酯酶(PDE)抑制剂的组合,如甲基黄嘌呤,包括茶碱(theophylline)及氨茶碱(aminophylline);选择性PDE同工酶抑制剂,包括PDE4抑制剂、同工酶PDE4D抑制剂或PDE5抑制剂。

[0332] 本公开进一步涉及本公开化合物与组胺1型受体拮抗剂的组合,如西替利嗪(cetirizine)、洛拉他定(loratadine)、地氯雷他定(desloratadine)、菲索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯汀(acrivastine)、特非那定(terfenadine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、异丙嗪(promethazine)、赛克利嗪(cyclizine)或咪唑斯汀(mizolastine);其经口、局部或胃肠外施用。

[0333] 本公开又进一步涉及本公开化合物与胃保护组胺2型受体拮抗剂的组合。

[0334] 本公开进一步涉及本公开化合物与组胺4型受体拮抗剂的组合。

[0335] 本公开又进一步涉及本公开化合物与 $\alpha$ -1/ $\alpha$ -2肾上腺素受体激动剂血管收缩拟交感神经剂的组合,如环己丙甲胺(propylhexedrine)、苯肾上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、麻黄碱(ephedrine)、伪麻黄素(pseudoephedrine)、盐酸萘唑啉(naphazoline hydrochloride)、盐酸羟甲唑啉(oxymetazoline hydrochloride)、盐酸四氢唑啉(tetrahydrozoline hydrochloride)、盐酸赛洛唑啉(xylometazoline hydrochloride)、盐酸曲马唑啉(tramazoline hydrochloride)或盐酸乙基去甲肾上腺素(ethylnorepinephrine hydrochloride)。

[0336] 本公开进一步涉及本公开化合物与抗胆碱能剂(anticholinergic agent)的组合,包括蕈毒碱受体(M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>和M<sub>3</sub>)拮抗剂,如阿托品(atropine)、东莨菪碱(hyoscine)、格隆铵(glycopyrrrolate)、异丙托溴铵(ipratropium bromide)、噻托溴铵(tiotropium bromide)、氧托溴铵(oxitropium bromide)、哌仑西平(pirenzepine)或替仑西平(telenzepine)。

[0337] 本公开又进一步涉及本公开化合物与 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂(包括 $\beta$ 受体1至4亚型)的组合,如异丙肾上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奥西那林(orcioprenaline)、甲磺酸比托特罗(bitolterol mesylate)和吡布特罗(pirbuterol)。

[0338] 本公开进一步涉及本公开的化合物与色酮如色昔酸钠或奈多罗米钠(nedocromil sodium)的组合。

[0339] 本公开又进一步涉及本公开化合物与胰岛素样生长因子I型(IGF-I)模拟物的组

合。

[0340] 本公开又进一步涉及本公开化合物与糖皮质激素之组合,如氟尼缩松(flunisolide)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、环索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)。

[0341] 本公开又进一步涉及本公开化合物与基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂的组合,即基质溶素(stromelysin)、胶原酶(collagenase)及明胶酶(gelatinase)以及聚蛋白聚糖酶(aggrecanase);尤其胶原酶-1(MMP-1)、胶原酶-2(MMP-8)、胶原酶-3(MMP-13)、基质溶素-1(MMP-3)、基质溶素-2(MMP-10)及基质溶素-3(MMP-11)及MMP-9及MMP-12。

[0342] 本公开又进一步涉及本公开化合物与趋化因子受体功能调节剂的组合,如以下的拮抗剂:CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及CCR11(针对C-C家族);CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4和CXCR5(针对C-X-C家族)和针对C-X3-C家族的CX3CR1。

[0343] 本公开又进一步涉及本公开化合物与细胞因子或细胞因子功能调节剂的组合,包括 $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -干扰素及 $\gamma$ -干扰素;包括IL1至15的白介素(IL),及白介素拮抗剂或抑制剂,包括作用于细胞因子信号传递路径的药剂。

[0344] 本公开又进一步涉及本公开化合物与免疫球蛋白(Ig)或Ig制剂或调节Ig功能的拮抗剂或抗体如抗IgE(奥马珠单抗(omalizumab))的组合。

[0345] 本公开进一步涉及本公开化合物与另一全身性或局部施用的抗炎剂的组合,如沙利度胺(thalidomide)或其衍生物、类视黄素(retinoid)、蒽三酚(dithranol)或钙泊三醇(calcipotriol)。

[0346] 本公开进一步涉及本公开化合物与以下的组合:抗菌剂如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 $\beta$ 内酰胺、氟喹诺酮、甲硝哒唑(metronidazole)、吸入型氨基糖苷;抗病毒剂,包括阿昔洛韦(acyclovir)、泛昔洛韦(famciclovir)、伐昔洛韦(valaciclovir)、更昔洛韦(ganciclovir)、西多福韦(cidofovir)、金刚烷胺(amantadine)、金刚乙胺(rimantadine)、利巴韦林(ribavirin)、扎那米韦(zanamavir)及奥司他韦(oseltamavir);蛋白酶抑制剂,如茚地那韦(indinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、利托那韦(ritonavir)及沙喹那韦(saquinavir);核苷逆转录酶抑制剂,如地达诺新(didanosine)、拉米夫定(lamivudine)、司他夫定(stavudine)、扎西他滨(zalcitabine)或齐多夫定(zidovudine);或非核苷逆转录酶抑制剂,如奈韦拉平(nevirapine)或依法韦仑(efavirenz)。

[0347] 在另一方面,本公开提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一或多种独立地选自以下的药剂的组合(例如用于治疗COPD、哮喘或过敏性鼻炎):

[0348] • 非类固醇糖皮质激素受体(GR受体)激动剂;

[0349] • 选择性 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂(如间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)、异丙基肾上腺素(isoproterenol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、舒喘宁(albuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奥西那林(orciprenaline)、甲磺酸比托特罗(bitolterol mesylate)、吡布特罗(pirbuterol)或茚达特罗(indacaterol));

[0350] • 磷酸二酯酶抑制剂(如PDE4抑制剂);

- [0351] • 蛋白酶抑制剂(如嗜中性粒细胞弹性蛋白酶或基质金属蛋白酶MMP-12抑制剂)；
- [0352] • 糖皮质激素；
- [0353] • 抗胆碱能剂；
- [0354] • 趋化因子受体功能调节剂(如CCR1受体拮抗剂)；及
- [0355] • 激酶功能抑制剂(如激酶p38或IKK)。

[0356] 本发明还提供一种药物产品,其包含:第一活性成分制剂与第二活性成分制剂的组合,该第一活性成分为如上文所定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐,该第二活性成分为如下:

- [0357] • 非类固醇糖皮质激素受体(GR受体)激动剂；
- [0358] • 选择性 $\beta$ 2肾上腺素受体激动剂；
- [0359] • 磷酸二酯酶抑制剂；
- [0360] • 蛋白酶抑制剂；
- [0361] • 糖皮质激素；
- [0362] • 抗胆碱能剂；
- [0363] • 趋化因子受体功能调节剂；或
- [0364] • 激酶功能抑制剂；

[0365] 所述制剂用于同时、相继或分别用于疗法中。

[0366] 在另一方面中,本发明提供一种药盒,其包含第一活性成分制剂及第二活性成分制剂,该第一活性成分为如上文定义的式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B化合物或其药学上可接受的盐,该第二活性成分为如下:

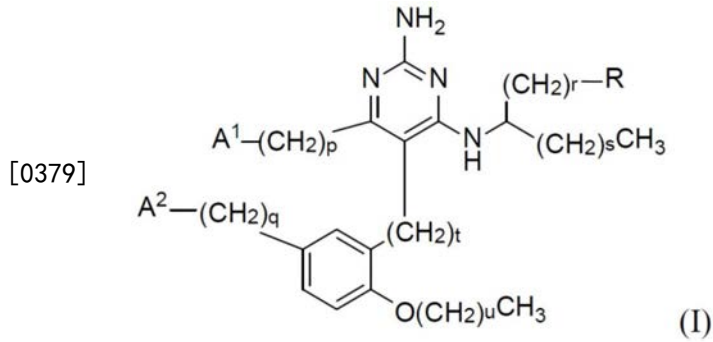
- [0367] • 非类固醇糖皮质激素受体(GR受体)激动剂；
- [0368] • 选择性 $\beta$ 2肾上腺素受体激动剂；
- [0369] • 磷酸二酯酶抑制剂；
- [0370] • 蛋白酶抑制剂；
- [0371] • 糖皮质激素；
- [0372] • 抗胆碱能剂；
- [0373] • 趋化因子受体功能调节剂；或
- [0374] • 激酶功能抑制剂；

[0375] 及用于向有需要的患者同时、相继或分别施用所述制剂的说明书。

[0376] 在一个实施例中,本公开提供一种药物组合物,其包含式I、Ia、Ib、1A至3A或1B至3B的化合物或其药学上可接受的盐及至少一或多种其他治疗剂。在特定实施方案中,至少一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

[0377] 示例性实施例

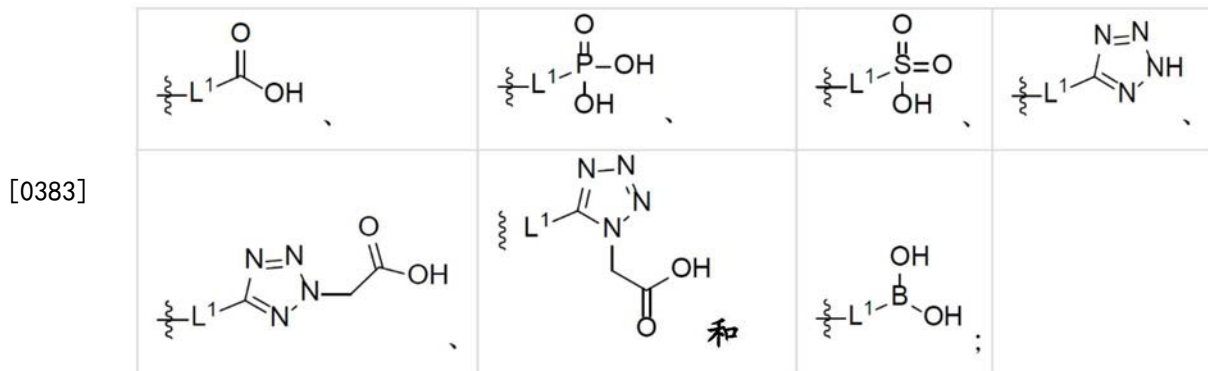
[0378] 实施方案I-1:具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,



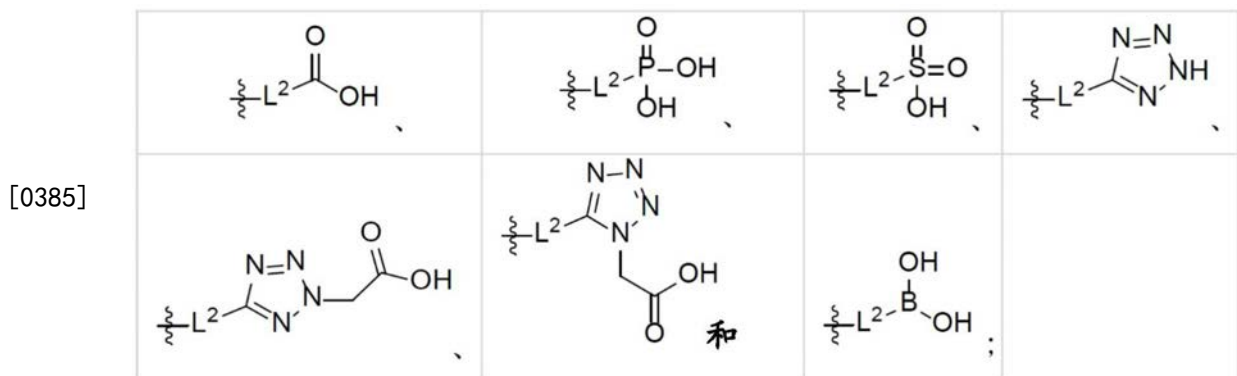
[0380] 其中

[0381] R选自下组：-OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及；

[0382] A<sup>1</sup>选自下组：



[0384] A<sup>2</sup>选自下组：



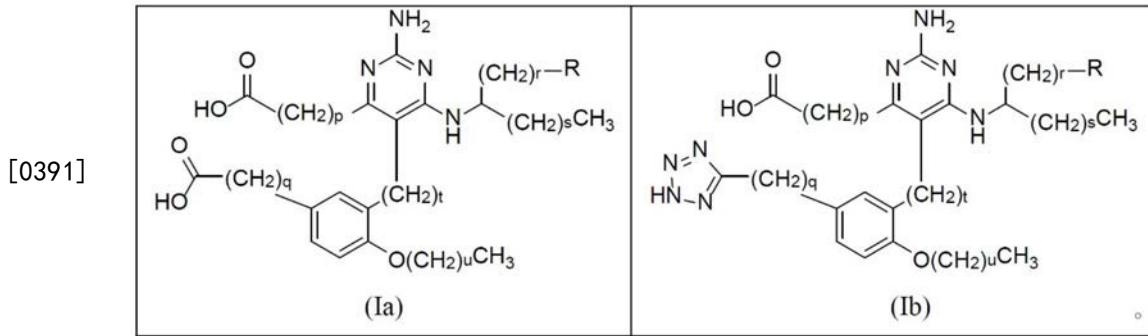
[0386] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-；

[0387] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；及

[0388] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4；

[0389] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH，A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH，r为2，s为3，t为1且u为0，则R不能为SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0390] 实施方案I-2：实施方案I-1的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)化合物为式(Ia)或式(Ib)化合物，



[0392] 实施方案I-3:实施方案I-1或I-2的化合物或其药学上可接受的盐,其中p为2且q为1。

[0393] 实施方案I-4:实施方案I-1至I-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R为-OH或-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0394] 实施方案I-5:实施方案I-1至I-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物为单一对映异构体。

[0395] 实施方案I-6:实施方案I-1的化合物或其药学上可接受的盐,其选自下组:

化合物	
[0396] 1B	
[0397] 2B	 和
[0397] 3B	

[0398] 实施方案I-7:药物组合物,其包含如实施方案I-1至I-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

[0399] 实施方案I-8:实施方案I-7的药物组合物,其中药学上可接受的载体为羧甲基纤维素、盐水、水或另一水溶液。

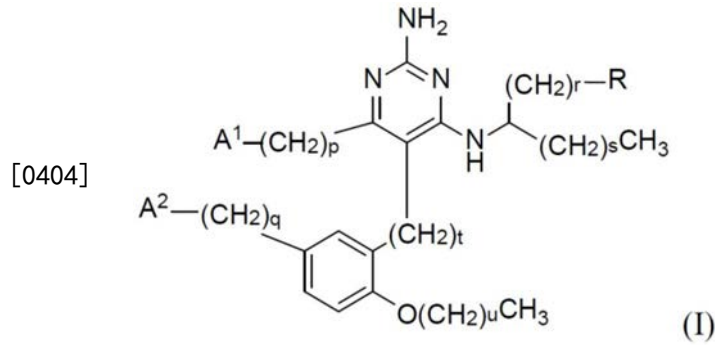
[0400] 实施方案I-9:实施方案I-7的药物组合物,其包含0.1%至5%羧甲基纤维素水溶

液。

[0401] 实施方案I-10:实施方案I-7的药物组合物,其进一步包含至少一或多种额外治疗剂。

[0402] 实施方案I-11:实施方案I-10的药物组合物,其中至少一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、β肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

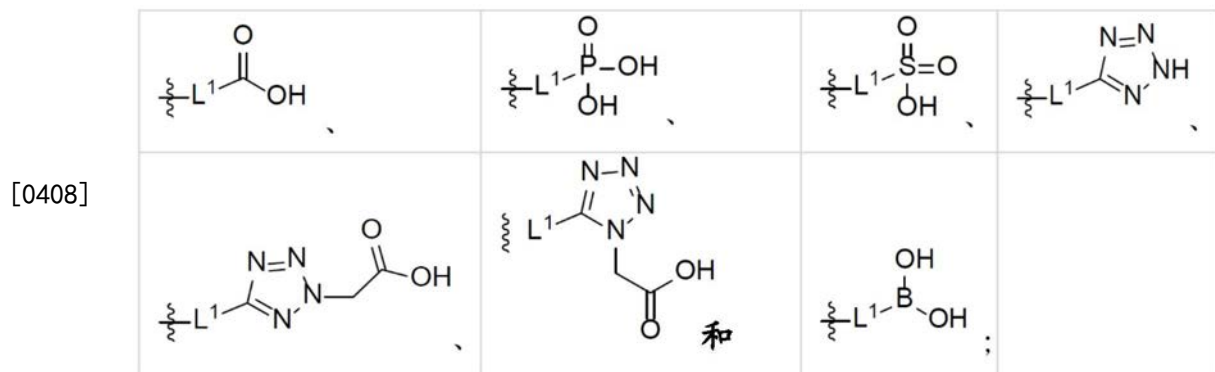
[0403] 实施方案I-12:治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



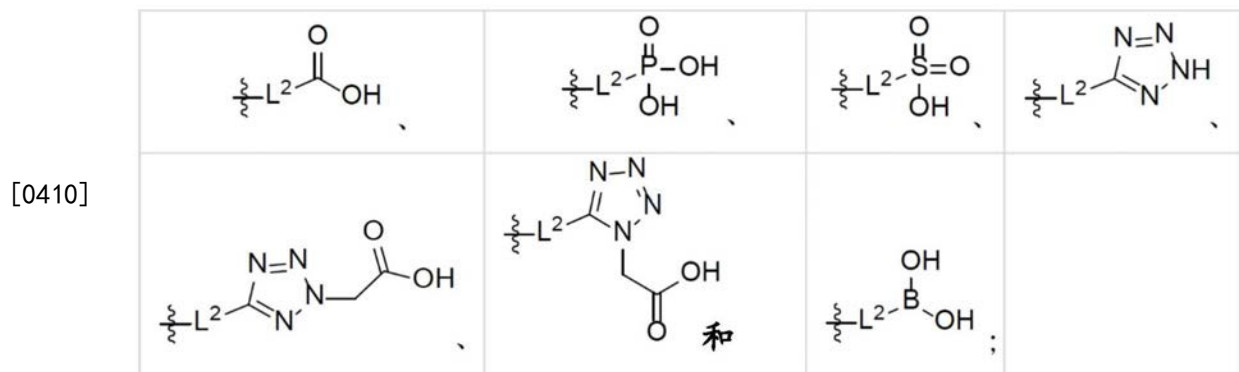
[0405] 其中

[0406] R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及 ;

[0407] A<sup>1</sup>选自下组



[0409] A<sup>2</sup>选自下组



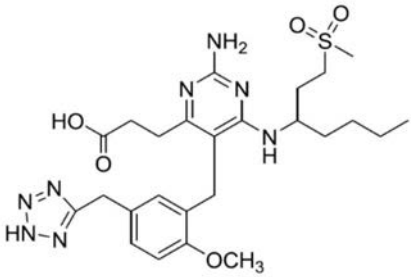
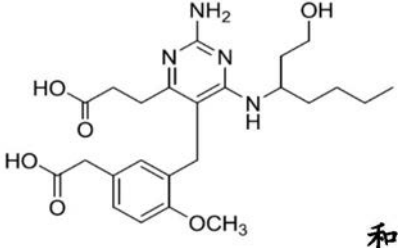
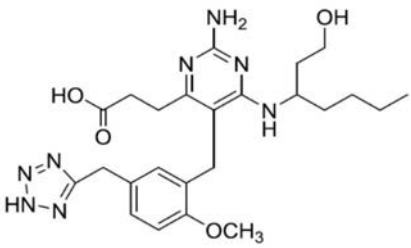
[0411] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

[0412] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

[0413] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4；

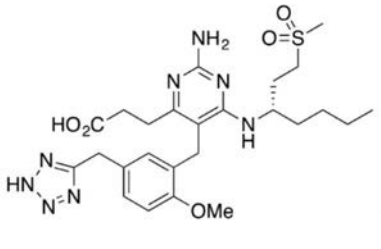
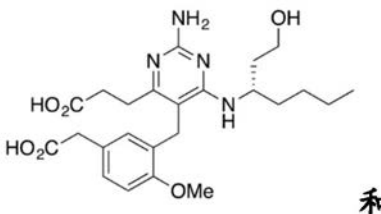
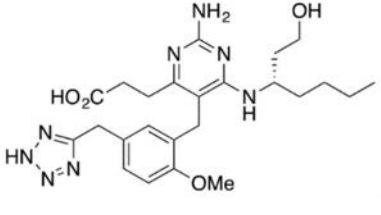
[0414] 其中若 $A^1(CH_2)_p$ 为 $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ， $A^2(CH_2)_q$ 为 $-CH_2C(=O)OH$ ，r为2，s为3，t为1且u为0，则R不能为 $SO_2CH_3$ 。

[0415] 实施方案I-13:实施方案I-12的方法，其中化合物选自下组：

化合物	
[0416] 1A	
[0417] 2A	
[0417] 3A	

[0418] 或其药学上可接受的盐。

[0419] 实施方案I-14:实施方案I-13的方法，其中化合物选自下组：

化合物	
1B	
[0420] 2B	 和
3B	

[0421] 或其药学上可接受的盐。

[0422] 实施方案I-15:治疗呼吸病症的方法,其包括向个体施用有效量的如实施方案I-7至I-11中任一项的药物组合物。

[0423] 实施方案I-16:实施方案I-12至I-15中任一项的方法,其中呼吸病症为癌症。

[0424] 实施方案I-17:实施方案I-16的方法,其中癌症选自下组:肺癌;头颈癌;耳、鼻或咽喉癌;及上呼吸道或下呼吸道癌症。

[0425] 实施方案I-18:实施方案I-16的方法,其中癌症为肺癌。

[0426] 实施方案I-19:实施方案I-12至I-15中任一项的方法,其中呼吸病症为非癌性疾病。

[0427] 实施方案I-20:实施方案I-18的方法,其中呼吸病症选自下组:哮喘、过敏及COPD。

[0428] 实施方案I-21:实施方案I-12至I-15中任一项的方法,其中呼吸病症为呼吸消化病症。

[0429] 实施方案I-22:实施方案I-12至I-21中任一例的方法,其中施用为鼻内或气管内施用。

[0430] 实施方案I-23:实施方案I-12至I-21中任一项的方法,其中个体吸入化合物。

[0431] 实施方案I-24:实施方案I-12至I-23中任一项的方法,其中化合物与一或多种额外治疗剂组合施用。

[0432] 实施方案I-25:实施方案I-24的方法,其中一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

[0433] 实施方案I-26:实施方案I-1至I-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。

[0434] 实施方案I-27:实施方案I-1至I-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗呼吸疾病。

[0435] 实施方案I-28:实施方案I-1至I-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肺癌。

[0436] 实施方案I-29:实施方案I-1至I-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途。

[0437] 实施方案I-30:实施方案I-29的用途,其中所述药剂用于治疗呼吸疾病。

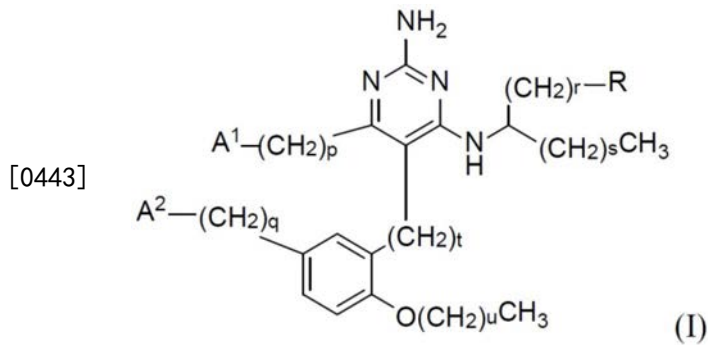
[0438] 实施方案I-31:实施方案I-29的用途,其中所述药剂用于治疗肺癌。

[0439] 实施方案I-32:实施方案I-7至I-11中任一项的药物组合物,其用于疗法中。

[0440] 实施方案I-33:实施方案I-7至I-11中任一项的药物组合物,其用于治疗呼吸疾病。

[0441] 实施方案I-34:实施方案I-7至I-11中任一项的药物组合物,其用于治疗肺癌。

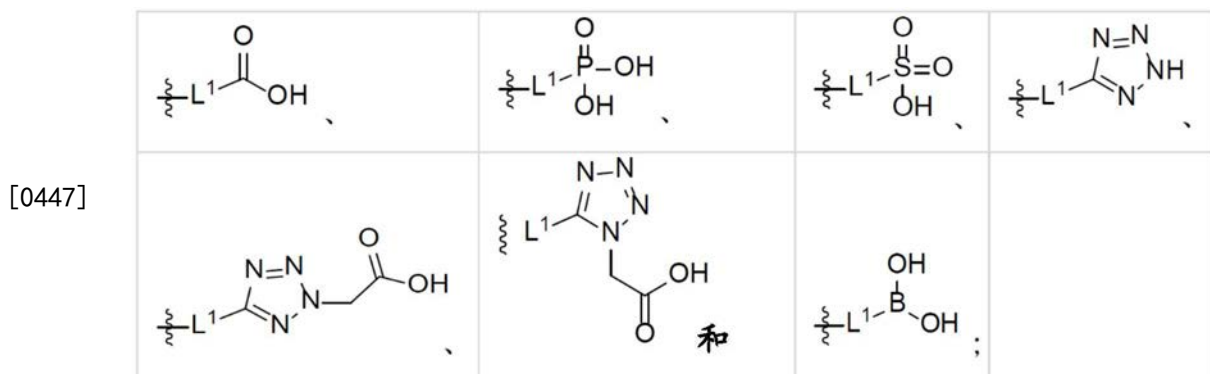
[0442] 实施方案II-1:具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,



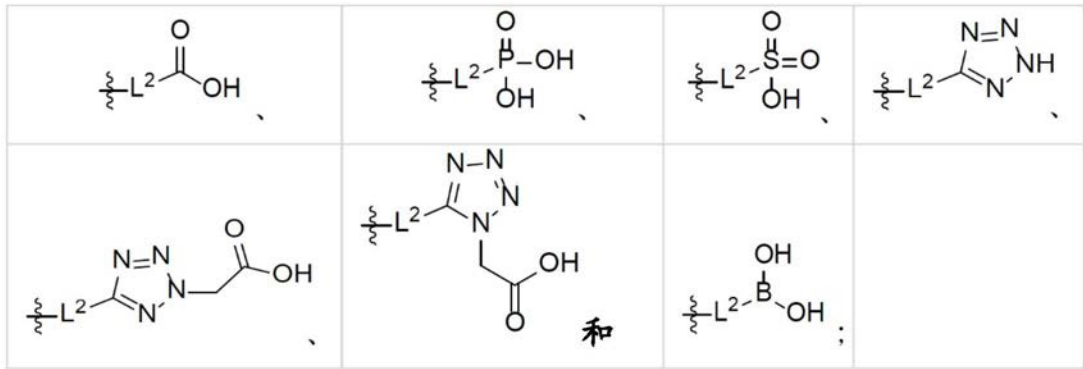
[0444] 其中

[0445] R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及 ;

[0446] A<sup>1</sup>选自下组



[0448] A<sup>2</sup>选自下组



[0450] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

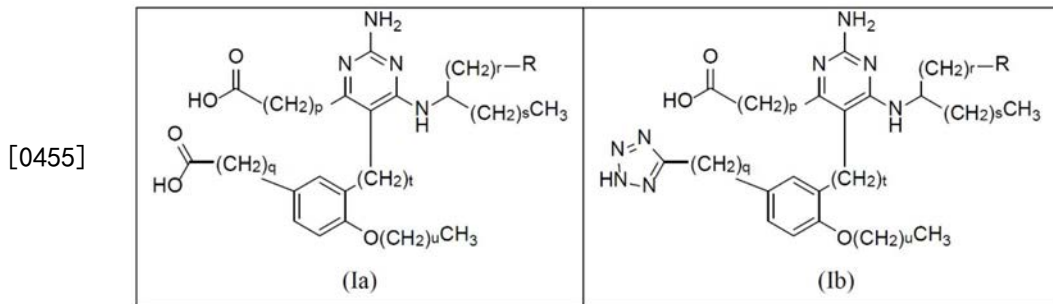
[0451] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

[0452] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4;

[0453] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH, r为2, s为3, t为1且u

为0, 则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或

[0454] 实施方案II-2: 实施方案II-1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式(I)化合物为式(Ia)或式(Ib)化合物,



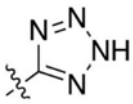
[0456] 其中R选自下组: -OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及; 及p、q、r、s、t及u独立地选自0至4;

[0457] 其中若化合物为式(Ia)化合物, 且p为2, q为1, r为2, s为3, t为1且u为0, 则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或

[0458] 实施方案II-3: 实施方案II-1或II-2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中p为2且q为1。

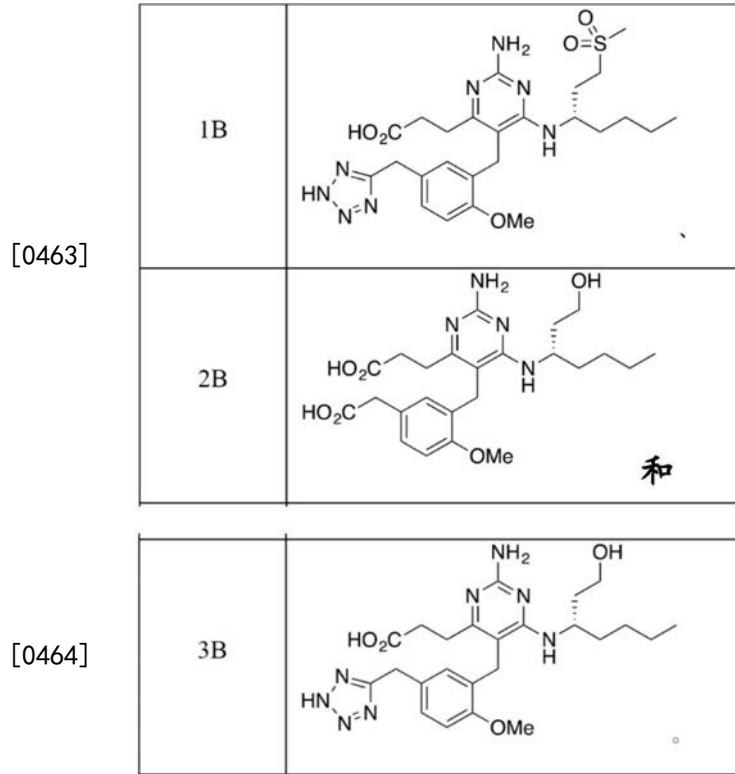
[0459] 实施方案II-4: 实施方案II-1至II-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R为-OH。

[0460] 实施方案II-5: 实施方案II-1至II-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R为-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 其中若化合物为式(Ia)化合物, 且p为2, q为1, r为2, s为3, t为1且u为0, 则R

为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或

[0461] 实施方案II-6:实施方案II-1至II-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物为单一对映异构体。

[0462] 实施方案II-7:实施方案II-1的化合物或其药学上可接受的盐,其选自下组:



[0465] 实施方案II-8:药物组合物,其包含如实施方案II-1至II-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

[0466] 实施方案II-9:实施方案II-8的药物组合物,其中药学上可接受的载体为羧甲基纤维素、盐水、水或另一水溶液。

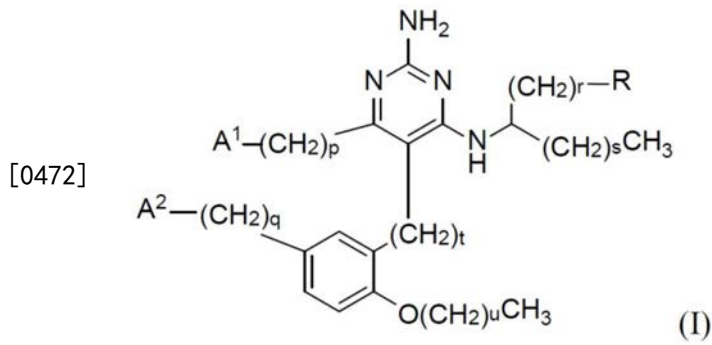
[0467] 实施方案II-10:实施方案II-8或II-9的药物组合物,其包含0.1%至5%羧甲基纤维素水溶液。

[0468] 实施方案II-11:实施方案II-8至II-10中任一项的药物组合物,其进一步包含至少一或多种额外治疗剂。

[0469] 实施方案II-12:实施方案II-11的药物组合物,其中至少一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、β肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

[0470] 实施方案II-13:实施方案II-8至II-12中任一项的药物组合物,其中药物组合物配制用于吸入。

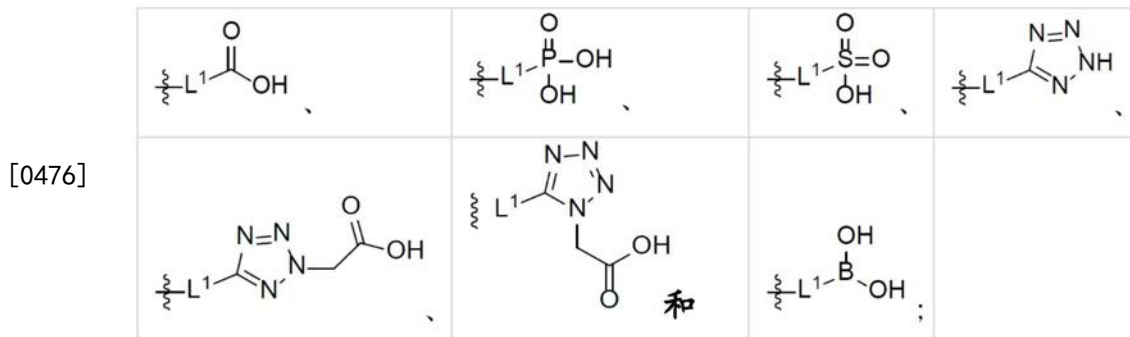
[0471] 实施方案II-14:治疗呼吸病症的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



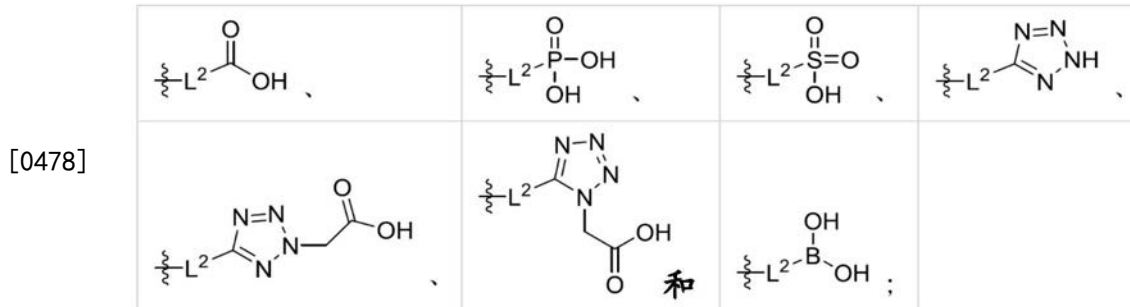
[0473] 其中

[0474] R选自下组：-OH、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHAc及；

[0475] A<sup>1</sup>选自下组



[0477] A<sup>2</sup>选自下组



[0479] L<sup>1</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-；

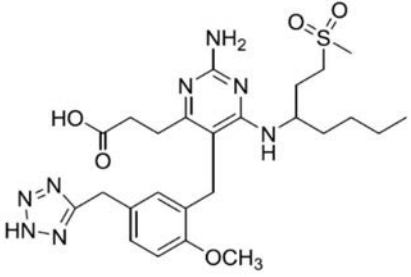
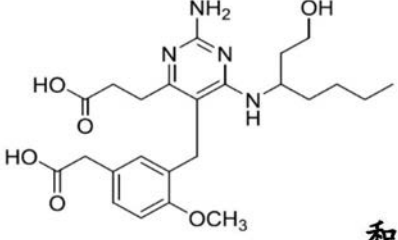
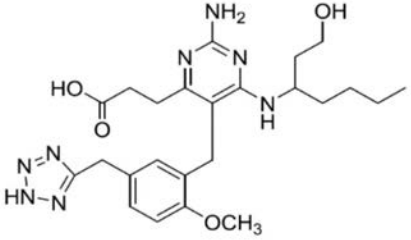
[0480] L<sup>2</sup>为键或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；及

[0481] m、n、p、q、r、s、t及u独立地选自0至4；

[0482] 其中若A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH，A<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>为-CH<sub>2</sub>C(=O)OH，r为2，s为3，t为1且u

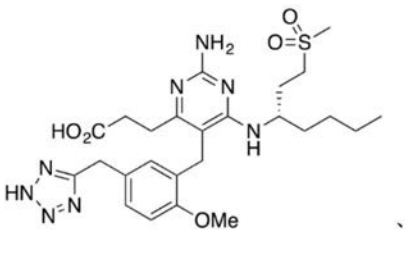
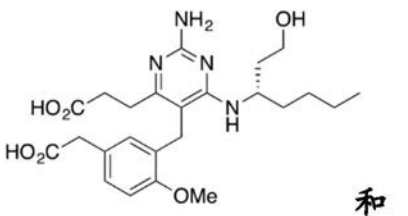
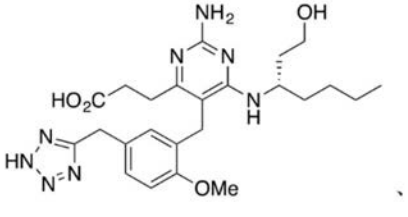
为0，则R为-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHAc或

[0483] 实施方案II-15：实施方案II-14的方法，其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自下组：

化合物	
[0484] 1A	
[0485] 2A	
[0485] 3A	

[0486] 或其药学上可接受的盐。

[0487] 实施方案II-16:实施方案II-14或II-15的方法,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐选自下组

化合物	
1B	
[0488] 2B	 和
3B	

[0489] 或其药学上可接受的盐。

[0490] 实施方案II-17: 治疗呼吸病症的方法, 其包括向个体施用有效量的如实施方案II-8至II-13中任一项的药物组合物。

[0491] 实施方案II-18: 实施方案II-14至II-17中任一项的方法, 其中呼吸病症为癌症。

[0492] 实施方案II-19: 实施方案II-18的方法, 其中癌症选自下组: 肺癌; 头颈癌; 耳、鼻或咽喉癌; 及上呼吸道或下呼吸道癌症。

[0493] 实施方案II-20: 实施方案II-18或II-19的方法, 其中癌症为肺癌。

[0494] 实施方案II-21: 实施方案II-14至II-17中任一项的方法, 其中呼吸病症为非癌性疾病。

[0495] 实施方案II-22: 实施方案II-14至II-17或II-21中任一项的方法, 其中呼吸病症选自下组: 哮喘、过敏及COPD。

[0496] 实施方案II-23: 实施方案II-14至II-17或II-21中任一项的方法, 其中呼吸病症为呼吸消化病症。

[0497] 实施方案II-24: 实施方案II-14至II-23中任一项的方法, 其中施用为鼻内或气管内施用。

[0498] 实施方案II-25: 实施方案II-14至II-24中任一项的方法, 其中个体吸入化合物。

[0499] 实施方案II-26: 实施方案II-14至II-25中任一项的方法, 其中化合物与一或多种额外治疗剂组合施用。

[0500] 实施方案II-27: 实施方案II-26的方法, 其中一或多种额外治疗剂选自下组: 糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

- [0501] 实施方案II-28:实施方案II-1至II-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。
- [0502] 实施方案II-29:实施方案II-1至II-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗呼吸病症。
- [0503] 实施方案II-30:实施方案II-1至II-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途。
- [0504] 实施方案II-31:实施方案II-30的用途,其中所述药剂用于治疗呼吸病症。
- [0505] 实施方案II-32:实施方案II-8至II-13中任一项的药物组合物,其用于疗法中。
- [0506] 实施方案II-33:实施方案II-8至II-12中任一项的药物组合物,其用于治疗呼吸病症。
- [0507] 实施方案II-34:实施方案II-29所用的化合物、实施方案II-31的用途或实施方案II-33的药物组合物,其中呼吸病症为癌症。
- [0508] 实施方案II-35:实施方案II-34的所用的化合物、用途或药物组合物,其中癌症选自下组:肺癌;头颈癌;耳、鼻或咽喉癌;及上呼吸道或下呼吸道癌症。
- [0509] 实施方案II-36:实施方案II-34或II-35的所用的化合物、用途或药物组合物,其中癌症为肺癌。
- [0510] 实施方案II-37:实施方案II-29的所用化合物、实施方案II-31的用途或实施方案II-33的药物组合物,其中呼吸病症为非癌性疾病。
- [0511] 实施方案II-38:实施方案II-29的所用化合物、实施方案II-31的用途或实施方案II-33的药物组合物,其中呼吸病症选自下组:哮喘、过敏及COPD。
- [0512] 实施方案II-39:实施方案II-29的所用化合物、实施方案II-31的用途或实施方案II-33的药物组合物,其中呼吸病症为呼吸消化病症。
- [0513] 实施方案II-40:实施方案II-28至II-39中任一项的所用化合物、用途或药物组合物,其中化合物或药物组合物被配制用于鼻内或气管内施用。
- [0514] 实施方案II-41:实施方案II-28至II-40中任一项的所用化合物、用途或药物组合物,其中化合物或药物组合物经配制用于吸入。
- [0515] 实施方案II-42:实施方案II-28至II-41中任一项的所用化合物、用途或药物组合物,其中化合物或药物组合物被配制用于与一或多种额外治疗剂一起施用。
- [0516] 实施方案II-43:实施方案II-42的所用化合物、用途或药物组合物,其中一或多种额外治疗剂选自下组:糖皮质激素、 $\beta$ 肾上腺素受体激动剂、抗PD-1、抗PD-L1及抗CTLA-4。

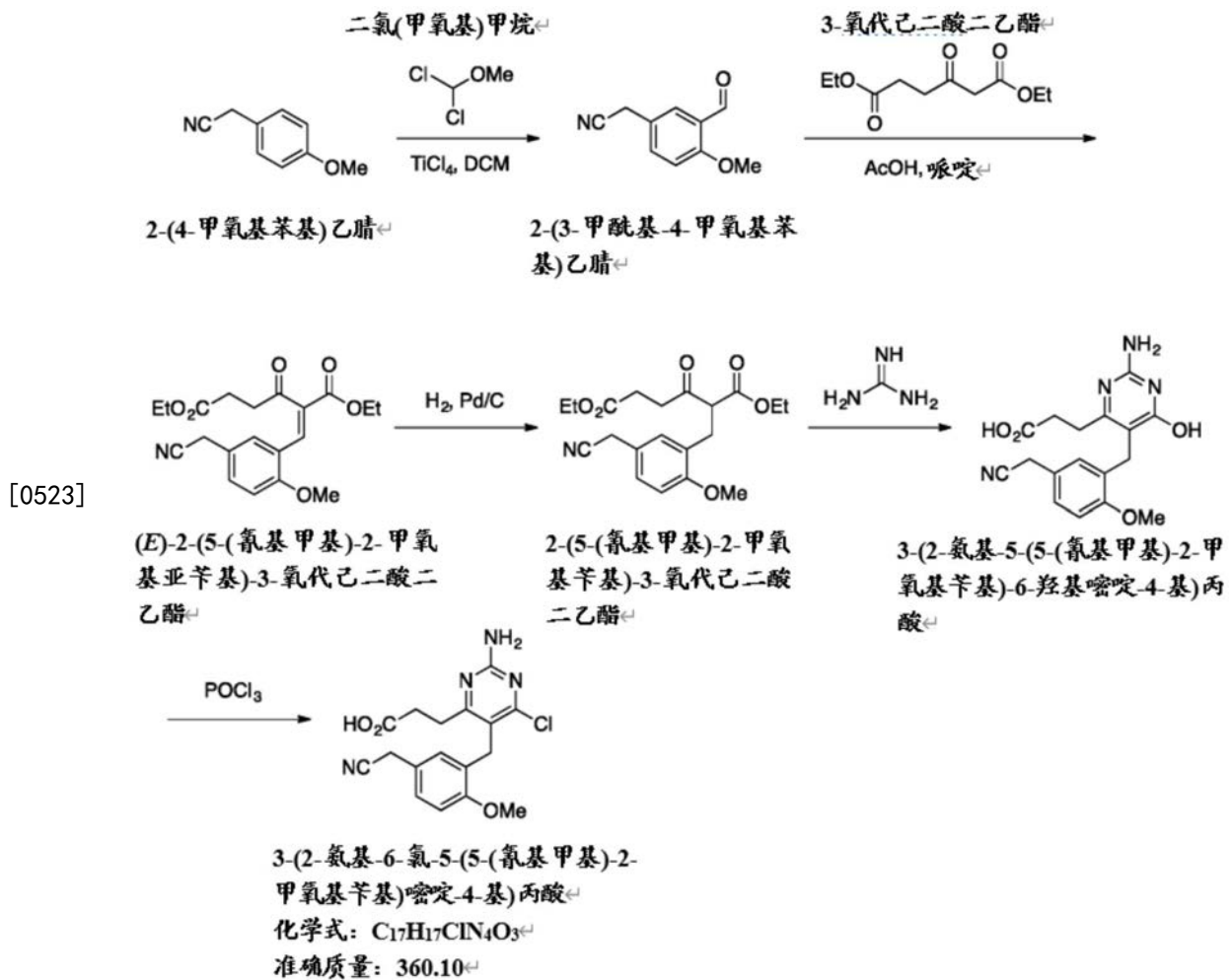
### 实施例

- [0517] 提供以下实施例以说明本发明,且不应将其解释为对本发明的限制。在这些实施例中,除非另外指出,否则所有份数及百分比均以重量计。实施例中的缩写描述于下文。
- [0518] 缩写

[0519]	AIBN	偶氮二异丁腈
	aq.	水溶液
	DCM	二氯甲烷
	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
	EA	乙酸乙酯
	Eq	当量
	H或 hr	小时
	HPLC	高效液相色谱法
	LC-MS	液相色谱质谱分析
	min	分钟
	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
	NMP	N-甲基吡咯烷
	NMR	核磁共振
	PE	石油醚
[0520]	prep	制备型
	rt或 r.t.	室温
	sat.	饱和
	TBAF	四丁基氟化铵
	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
	TEA	三乙胺
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱法
	HPLC	高效液相色谱法
	LC-MS	液相色谱质谱分析

[0521] 化学合成实施例

[0522] 合成实施例1A: 中间体3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)吡啶-4-基)丙酸的合成



[0524] 步骤1: 2-(3-乙酰基-4-甲氧基苄基)乙腈

[0525] 在氮气下在0℃向2-(4-甲氧基苄基)乙腈(1.0当量)、二氯(甲氧基)甲烷(1.3当量)于无水DCM中的溶液(0.2M)中添加 $TiCl_4$ (2.0当量)。在0℃搅拌反应物30分钟,随后用2.5N HCl淬灭。干燥且浓缩有机层,得到呈淡黄色固体的标题化合物。

[0526] 步骤2: (E)-2-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-3-氧代己二酸二乙酯

[0527] 向2-(3-乙酰基-4-甲氧基苄基)乙腈(1.0当量)及3-氧代己二酸二乙酯(1.2当量)于甲苯中的溶液(0.4M)中添加催化量的吡啶和乙酸。在150℃加热反应混合物3天且随后浓缩,得到呈粗产物形式的标题化合物。

[0528] 步骤3: 2-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-3-氧代己二酸二乙酯

[0529] 在50℃、在50%湿Pd/C(4%重量当量)存在下于EA(0.4M)中、在氢气氛下将(E)-2-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-3-氧代己二酸二乙酯的溶液搅拌16小时。滤出Pd/C,浓缩滤液。通过柱色谱法(PE/EA=20:1)纯化残余物,得到标题化合物。

[0530] 步骤4: 3-(2-氨基-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-羟基嘧啶-4-基)丙酸

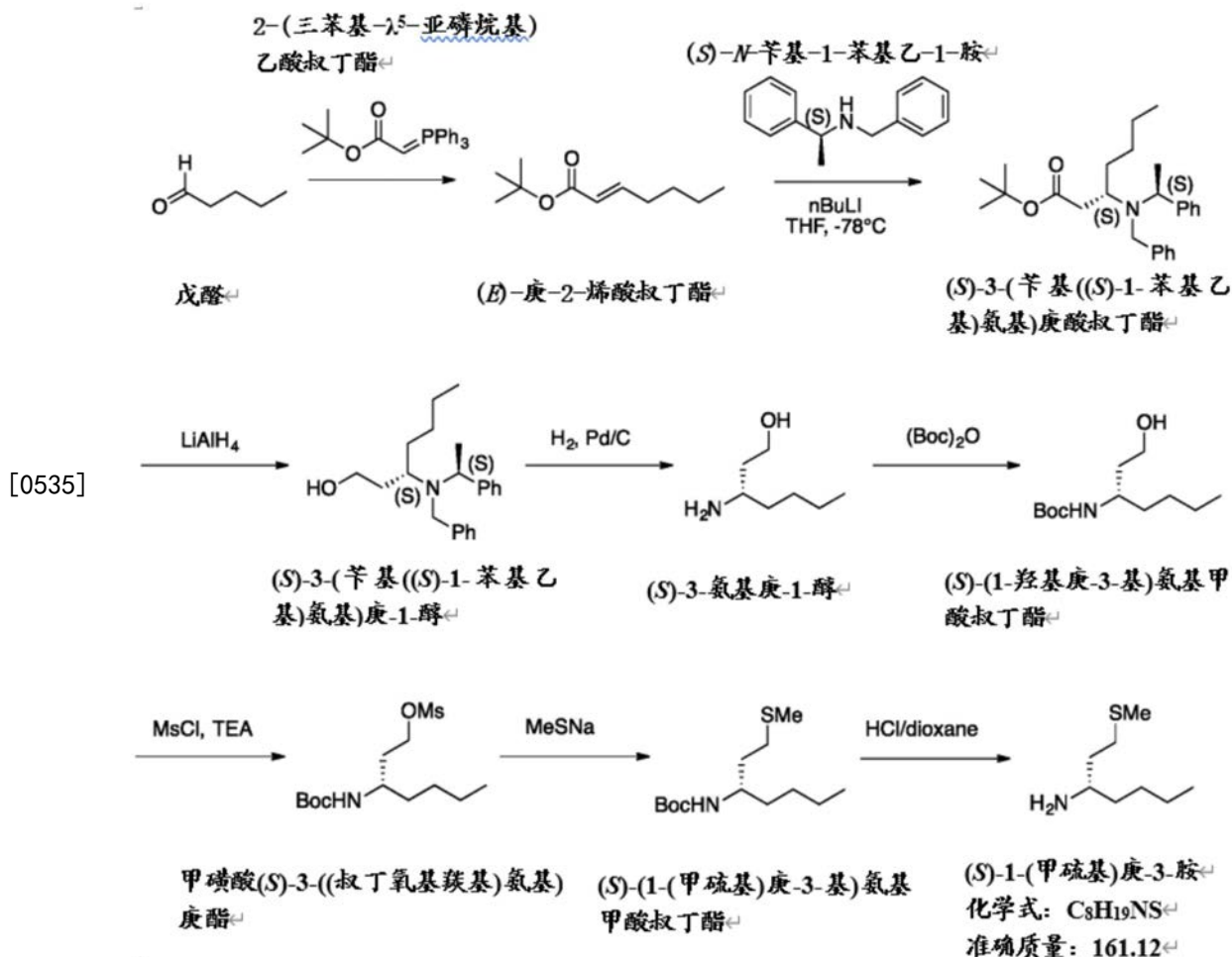
[0531] 在85℃将含2-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-3-氧代己二酸二乙酯(1.0当量)的MeOH(0.3M)和碳酸胍(2.0当量)的混合物搅拌16小时。过滤收集沉淀。用水洗涤固体且在真空中干燥,得到呈白色固体的标题化合物。

[0532] 步骤5: 3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)嘧啶-4-基)丙酸

[0533] 在氮气下在100℃将3-(2-氨基-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-羟基嘧啶-

4-基)丙酸于 $\text{POCl}_3$  (0.3M) 中的溶液搅拌1小时。使反应物冷却至室温,且减压蒸发溶剂。用水稀释残余物,通过添加固体 $\text{NaHCO}_3$ 将pH调节至7。在 $50^\circ\text{C}$ 搅拌混合物1小时且随后冷却至室温。过滤收集沉淀。用水洗涤滤饼,在真空中干燥,得到呈白色固体的标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 7H), 2.62-2.55 (m, 4H)。

[0534] 合成实施例1B: 中间体 (S)-1-(甲硫基)庚-3-胺的合成



[0536] 步骤1: (E)-庚-2-烯酸叔丁酯

[0537] 在 $50^\circ\text{C}$ 将戊醛 (1.0当量) 和2-(三苯基- $\lambda^5$ -亚磷烷基)乙酸叔丁酯 (1.05当量) 于THF (1M) 中的混合物搅拌16小时。减压浓缩混合物,且添加PE。滤出固体,将滤液蒸发至干燥。通过快速色谱法(洗脱剂:PE至PE/EA=100:1)纯化粗残余物,得到呈黄色油状的标题化合物。

[0538] 步骤2: (S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚酸叔丁酯

[0539] 在 $-78^\circ\text{C}$ 历经20分钟向(S)-N-苄基-1-苯基乙-1-胺 (1.3当量) 于THF (0.9M) 中的溶液中滴加2.5M n-BuLi (1.2当量)。在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌混合物10分钟,随后滴加(E)-庚-2-烯酸叔丁酯 (1.0当量) 的THF (0.7M) 溶液。在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌所得混合物30分钟,随后用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液淬灭且用EA萃取。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机层,过滤且减压浓缩。通过快速色谱法(洗脱剂:PE至PE/EA=100:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物。

[0540] 步骤3: (S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚-1-醇

[0541] 在0℃向(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚酸叔丁酯(1.0当量)于无水THF(0.4M)中的溶液中逐份添加LiAlH<sub>4</sub>(1.6当量)。添加后,在室温搅拌混合物5小时。用1.0M NaOH溶液淬灭混合物,过滤且用EA萃取滤液。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩。通过快速色谱法(洗脱剂:PE至PE/EA=5:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物。

[0542] 步骤4:(S)-3-氨基庚-1-醇

[0543] 在Pd/C(10重量%)存在下、在H<sub>2</sub>气氛下、在50℃将(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚-1-醇(1.0当量)于MeOH(0.1M)中的溶液搅拌48小时。过滤混合物,且减压浓缩滤液,得到呈棕色油状的标题化合物。

[0544] 步骤5:(S)-(1-羟基庚-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0545] 在0℃向(S)-3-氨基庚-1-醇(1.0当量)于1:1二噁烷/H<sub>2</sub>O(0.5M)中的溶液中添加NaOH(1.2当量)及Boc<sub>2</sub>O(1.2当量),且升温至室温。在反应完成后,将混合物分配于H<sub>2</sub>O/EA之间。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩。通过快速色谱法(洗脱剂:PE至PE/EA=3:1)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物。

[0546] 步骤6:甲磺酸(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)庚酯

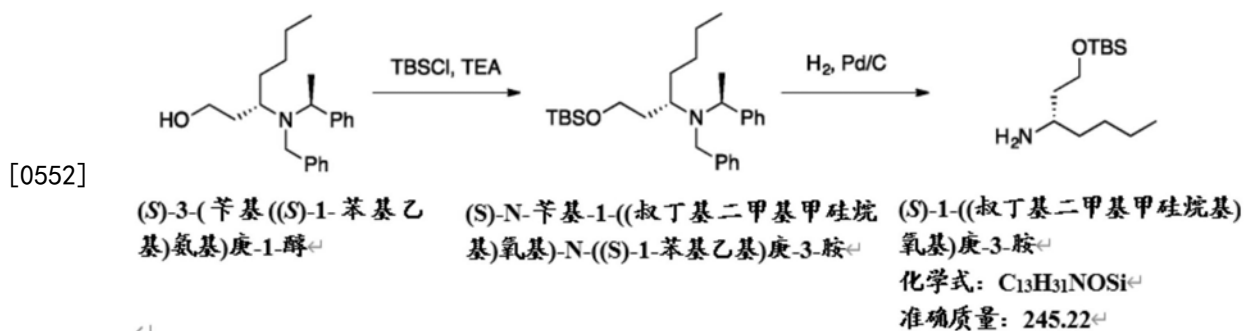
[0547] 向(S)-(1-羟基庚-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0当量)及TEA(1.2当量)于DCM(0.4M)中的混合物中滴加甲磺酰氯(1.1当量),且在0℃搅拌1小时。将所得混合物分配于EA与水之间。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,减压浓缩,得到呈棕色油状的标题化合物。

[0548] 步骤7:(S)-(1-(甲硫基)庚-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0549] 在70℃将含甲磺酸(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)庚酯(1.0当量)的DMF(0.7M)及MeSNa(2.0当量)的混合物搅拌16小时。将所得混合物分配于EA与水之间。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩。通过快速色谱法(洗脱剂:PE至PE/EA=10:1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物。

[0550] 步骤8:(S)-1-(甲硫基)庚-3-胺

[0551] 向(S)-(1-(甲硫基)庚-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0当量)于DCM(0.5M)中的溶液中添加过量4M HCl/二噁烷(1/3体积当量)。将所得混合物在室温搅拌16小时,减压浓缩。用Et<sub>2</sub>O研磨残余物且过滤收集沉淀固体,得到呈白色固体的标题化合物(HCl盐)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=162 <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.43(br s,3H),3.41-3.38(m,1H),2.71(t,J=6.8Hz,2H),2.13(s,3H),2.11-2.03(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.82-1.66(m,2H),1.52-1.32(m,4H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。合成实施例1C:中间体(S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-胺的合成



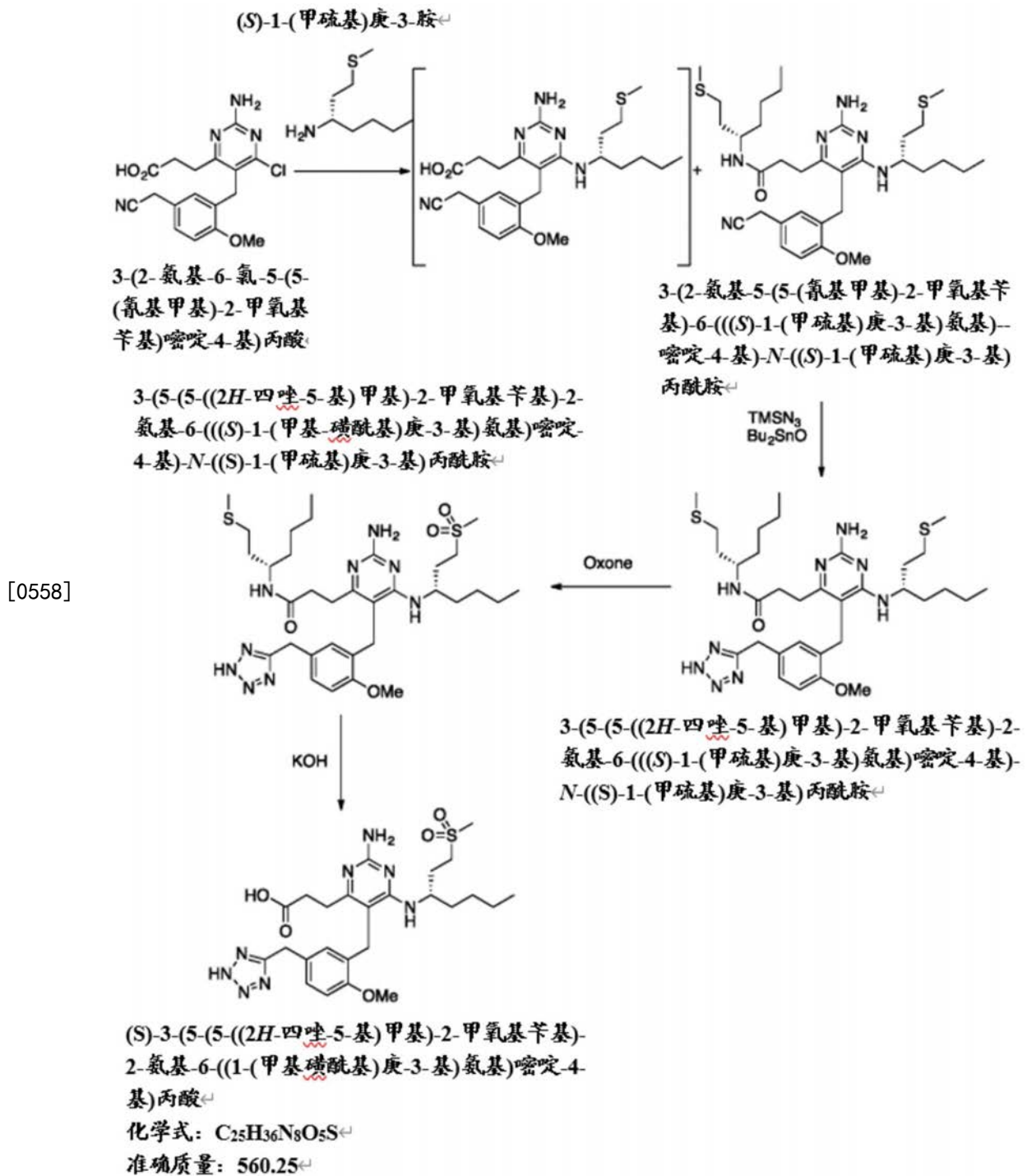
[0553] 步骤1:(S)-N-苄基-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)庚-3-胺

[0554] 在0℃向(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚-1-醇(1.0当量)于DCM(0.3M)中的溶液中添加TEA(1.5当量)及TBSCl(1.2当量)。历经16小时将反应物升温至室温。用水淬灭反应物,且干燥、浓缩有机层,且通过柱色谱法(PE:EA=100:1至10:1)纯化,得到标题化合物。

[0555] 步骤2:(S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-胺

[0556] 向(S)-N-苄基-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)庚-3-胺(1.0当量)于MeOH(0.24M)中的溶液中添加50%湿Pd/C(10重量%)。在50℃、在氢气氛下搅拌溶液16小时。过滤固体,且浓缩滤液,得到呈淡黄色油状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.74-3.70(m, 2H), 2.85-2.83(m, 1H), 1.64-1.27(m, 8H), 0.85-0.91(m, 12H), 0.07(s, 6H)。

[0557] 合成实施例2:化合物1B,(S)-3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-((1-(甲基-磺酰基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)丙酸的合成



[0559] 步骤1: 3-(2-氨基-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-(((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)丙酰胺

[0560] 在Ar氛围下、在100℃将含3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)嘧啶-4-基)丙酸(1.0当量)的纯(S)-1-(甲硫基)庚-3-胺(2.0当量)搅拌6小时。将混合物分配于DCM与1N柠檬酸之间。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过柱色谱法(洗脱剂DCM/MeOH=100:1至20:1)纯化,得到标题化合物。还分离了单取代化合物。

[0561] 步骤2: 3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-(((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)丙酰胺

[0562] 向3-(2-氨基-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-(((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)

氨基) 嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)丙酰胺(1.0当量)于二噁烷(0.07M)中的混合物中添加 $\text{Bu}_2\text{SnO}$ (2.0当量)及 $\text{TMSN}_3$ (5.0当量)。在 $\text{N}_2$ 下、在 $120^\circ\text{C}$ 搅拌混合物5小时,随后浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

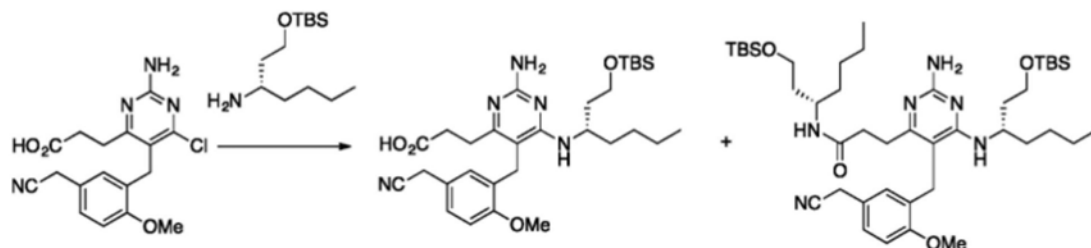
[0563] 步骤3:3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-(((S)-1-(甲磺酰基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)丙酰胺

[0564] 在 $0^\circ\text{C}$ 向3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-(((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)丙酰胺(1.0当量)的1:1:1THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ (0.02M)的搅拌溶液中添加过硫酸氢钾(Oxone)(2.0当量)。在 $0^\circ\text{C}$ 将所得混合物搅拌3小时,随后用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭。将混合物分配于EA与水之间。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩,得到标题化合物。

[0565] 步骤4:(S)-3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-((1-(甲磺酰基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)丙酸

[0566] 向3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-(((S)-1-(甲磺酰基)庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(甲硫基)庚-3-基)丙酰胺(1.0当量)于乙二醇(0.1M)中的搅拌溶液中添加6N KOH(10当量)。在 $150^\circ\text{C}$ 搅拌所得混合物48小时。用1:1MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ 稀释悬浮液且随后过滤。通过制备型HPLC( $\text{HCOOH}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )纯化滤液,得到呈白色固体的标题化合物。LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=561.3$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ 7.02(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.92(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.74(s, 1H), 6.17(br, 2H), 6.10(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.23(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.09-2.80(m, 5H), 2.58(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.45-2.40(m, 2H), 1.97-1.84(m, 1H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.44-1.31(m, 2H), 1.17-1.15(m, 2H), 1.06-1.02(m, 2H), 0.77(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0567] 合成实施例3:化合物2B, (S)-3-(2-氨基-5-(5-(羧基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-((1-羟基庚-3-基)氨基)嘧啶-4-基)丙酸的合成

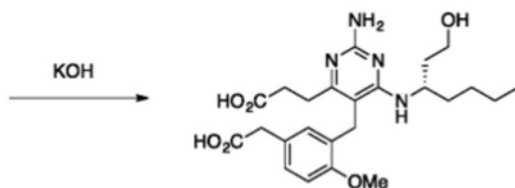
**(S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-胺**

3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸

(S)-3-(2-氨基-6-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸

3-(2-氨基-6-(((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-咪唑-4-基)-N-(((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)丙酰胺

[0568]



(S)-3-(2-氨基-5-(5-(羧基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-((1-羟基庚-3-基)氨基)咪唑-4-基)丙酸

化学式:  $C_{24}H_{34}N_4O_6$

准确质量: 474.25

[0569] 步骤1: (S)-3-(2-氨基-6-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸和3-(2-氨基-6-(((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-咪唑-4-基)-N-(((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)丙酰胺

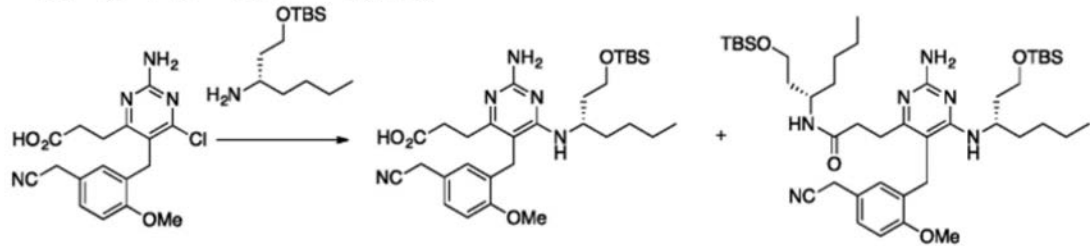
[0570] 在140℃将3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸(1.0当量)好纯(S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-胺(3.0当量)搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温且不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0571] 步骤2: (S)-3-(2-氨基-5-(5-(羧基甲基)-2-甲氧基苄基)-6-((1-羟基庚-3-基)氨基)咪唑-4-基)丙酸

[0572] 将来自前一步骤的粗混合物溶解于DMSO(0.2M)中且添加相等体积的10N KOH。在130℃搅拌混合物2小时,随后冷却至室温。分离上层且通过制备型HPLC(流动相:0.1%FA/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化,得到呈淡棕色固体的标题化合物。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=475.4。1H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.91(d, J=8.0Hz, 1H), 4.43-4.40(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.82-3.76(m, 2H), 3.43-3.30(m, 4H), 2.96(t, J=6.4Hz, 2H), 2.52(t, J=6.4Hz, 2H), 1.80-1.00(m, 8H), 0.80(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0573] 合成实施例4:化合物3B, (S)-3-(5-(5-(2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-((1-羟基庚-3-基)氨基)咪唑-4-基)丙酸的合成

(S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-胺

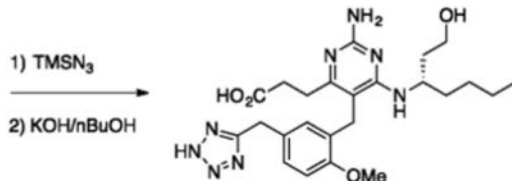


3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸

(S)-3-(2-氨基-6-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸

3-(2-氨基-6-(((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-咪唑-4-基)-N-((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)丙酰胺

[0574]



(S)-3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-((1-羟基庚-3-基)氨基)咪唑-4-基)丙酸

化学式:  $C_{24}H_{34}N_8O_4$

准确质量: 498.27

[0575] 步骤1: (S)-3-(2-氨基-6-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸和3-(2-氨基-6-(((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)氨基)-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)-咪唑-4-基)-N-((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-基)丙酰胺

[0576] 在140°C将3-(2-氨基-6-氯-5-(5-(氰基甲基)-2-甲氧基苄基)咪唑-4-基)丙酸(1.0当量)和纯(S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)庚-3-胺(3.0当量)搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温且不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0577] 步骤2: (S)-3-(5-(5-((2H-四唑-5-基)甲基)-2-甲氧基苄基)-2-氨基-6-((1-羟基庚-3-基)氨基)咪唑-4-基)丙酸

[0578] 向来自前一步骤的粗混合物(1.0当量)的二噁烷溶液(0.14M)中添加 $TMSN_3$ (2.9当量)和 $Bu_2SnO$ (1.5当量),且在100°C于密封管中加热6小时。将反应混合物冷却至室温且添加10N KOH(35当量)及相同体积的n-BuOH。将反应物在130°C加热3小时。滤出固体,浓缩滤液,通过制备型HPLC(硫代相:0.1%TFA/ $CH_3CN$ )纯化,得到呈白色固体的标题化合物。LC-MS:  $[M+H]^+ = 499.4$ 。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.15(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95-6.90(m, 2H), 4.43-4.40(m, 1H), 4.09(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.39-3.41(m, 2H), 2.90(t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 2.51(t,  $J=6.0$ Hz, 2H), 1.75-1.00(m, 8H), 0.78(t,  $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0579] 生物学实施例

[0580] 生物学实施例1:HEK-TLR7分析

[0581] 此实例证明本文公开的化合物对人TLR7具有体外活性。

[0582] HEK-Blue<sup>TM</sup> TLR7细胞购自Invivogen(San Diego, California)。以下描述取自产

品信息表。

[0583] “HEK-Blue™ hTLR7细胞设计用于通过监测NF-κB活化来研究人TLR7 (hTLR7) 的刺激作用。HEK-Blue™ hTLR7细胞通过将hTLR7基因及优化的分泌性胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 报导基因共转染至HEK293细胞中获得。将SEAP报导基因置于融合至五个NF-κB及AP-1结合位点的IFN-β最小启动子的控制下。用TLR7配体刺激来活化NF-κB及AP-1, 后者诱导SEAP的产生, 其通过HEK-Blue™ Detection细胞培养基来监测。”

[0584] 典型分析方案涉及以下步骤:

[0585] 1. 根据产品信息表培养细胞。

[0586] 2. 首先将DMSO中的10mM化合物储备液稀释至3mM, 且随后使用DMSO 3倍系列稀释, 得到10-pt稀释液。

[0587] 3. 将3μl经稀释的DMSO添加至57μl HEK-Blue™ Detection培养基中, 用于进一步20倍稀释。

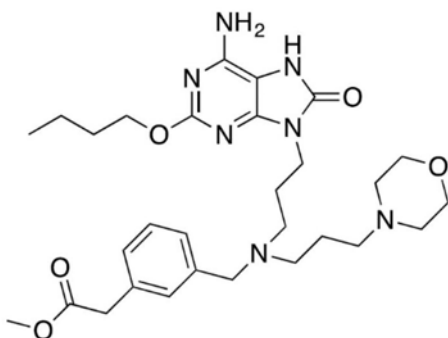
[0588] 4. 将10μl经稀释的化合物的分析培养基溶液添加至384孔培养板中的40μl细胞培养物(于HEK-Blue™ Detection培养基中)中。最终细胞浓度=每孔8,000个细胞。

[0589] 5. 将培养板在37°C、5%CO<sub>2</sub>中培育持续16小时。使用分光光度计在620nm至655nm测定SEAP。

[0590] 测量了化合物1B至3B的HEK-TLR7活性且与AZD8848及化合物50相比较。AZD8848表示现有技术的吸入型TLR7激动剂且在临床上用于治疗哮喘患者。(Delaney等人, BMJ Open Respir Res. 2016年2月23日; 3 (1): e000113)。

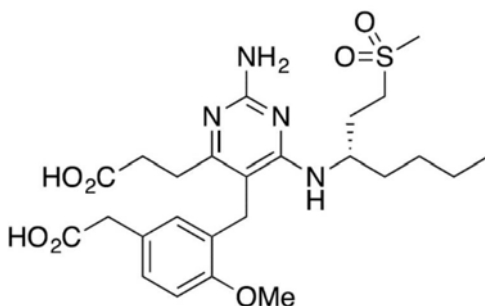
[0591] TLR7激动剂比较化合物, AZD8848:

[0592]



[0593] TLR7激动剂比较化合物50:

[0594]



[0595] 化合物1B至3B的HEK-TLR7 EC<sub>50</sub>在0.23至0.27μM范围内。比较化合物AZD8848的HEK-TLR7 EC<sub>50</sub>为0.037μM。比较化合物50的HEK-TLR7 EC<sub>50</sub>为0.26μM。这些结果概述如下:

	<b>HEK-TLR7 EC<sub>50</sub></b> <b>(<math>\mu\text{mol}</math>)</b>
[0596] <b>化合物1B</b>	<b>0.23</b>
<b>化合物2B</b>	<b>0.27</b>
<b>化合物3B</b>	<b>0.27</b>
<b>AZD8848 (比较化合物)</b>	<b>0.037</b>
<b>化合物50 (比较化合物)</b>	<b>0.26</b>

[0597] 生物学实施例2:制剂制备及溶解度检查

[0598] 此实施例证明相较于用于治疗哮喘的已知TLR7激动剂,本文中公开的TLR7激动剂的溶解度得以改善。

[0599] 将化合物1B至3B、比较化合物AZD8848及比较化合物50以1mg/mL浓度悬浮于0.5%羧甲基纤维素水溶液中。通过添加适量的1N NaOH(化合物1B至3B,化合物50)及1N HCl(AZD8848)将pH调节至6至7。使所得制剂涡旋且储存在4°C备用。

[0600] 化合物1B至3B及化合物50的溶液为透明的,其表明相较于AZD8848具有良好溶解度,后者为浑浊悬浮液。可将0.5%羧甲基纤维素水溶液用盐水代替以供用于鼻内施用,且溶解度结果相似。

[0601] 生物学实施例3:药效学实验

[0602] 此实例证明本文公开的化合物在体内具有高水平的TLR7靶标活化。

[0603] IP-10为TLR7靶标活化的生物标记物。IP-10的较高生成水平指示体内较高靶标结合(target engagement)。在此研究中,向每组3只BALB/c小鼠鼻内给药60 $\mu\text{g}$ 化合物1B、2B、3B、化合物50或AZD8848。将测试化合物调配为0.5%羧甲基纤维素中的1mg/mL溶液。在5小时之后处死动物。使用购自Meso Scale Discovery的商业ELISA试剂盒来测量血清IP-10浓度。

[0604] 相较于比较化合物(AZD8848及化合物50)或媒介物,在小鼠中鼻内给与化合物1B至3B产生较高的IP-10的血清浓度(图1)。用媒介物、AZD8848或化合物50给药的小鼠的平均IP-10浓度分别为17pg/mL、96pg/mL及125pg/mL。相比而言,用化合物1B、2B或3B给药的小鼠具有较高的平均血清IP-10浓度,分别为约700pg/mL、150pg/mL及1300pg/mL。

[0605] 结果证明,相较于相同剂量的AZD8848—现有技术吸入型TLR7激动剂,用化合物1B、2B或3B给药的小鼠诱发1.5 $\times$ 至14 $\times$ 更高浓度的IP-10生物标记物。此尤其出人意料,因为在生物学实施例1所述的HEK TLR7体外分析报导,AZD8848显示具有比化合物1B至3B更为有效的量级。

[0606] 相较于相同剂量的化合物50,化合物1B及3B也诱发5.6 $\times$ 至10 $\times$ 更高浓度的IP-10生物标记物。此尤其出人意料,因为化合物50、1B及3B显示出相似的体外HEK TLR7 EC<sub>50</sub>,如生物学实施例1所报导。

[0607] 生物学实施例4:CT26转移性肺癌模型

[0608] 此实验证明用本文公开的化合物进行治疗导致肺癌小鼠模型的存活时间增加。

[0609] 为建立肺癌模型,在第0天将稳定表达荧光素酶的5e5 CT26细胞(Imanis Life

Sciences) 静脉内注射至雌性Balb/c小鼠中。在攻击后第4天,麻醉小鼠且使其经历全身生物发光成像 (IVIS;Perkin Elmer) 来测定肿瘤负荷及体内位置。将具有可检测肺肿瘤的小鼠纳入研究且将其随机化,使所有研究组中的平均生物发光及偏差相等。用指定处理一周两次向动物给药,持续总计8次剂量,且每周成像来测定处理过程中的总肿瘤负荷。

[0610] 在此研究中,向小鼠鼻内施用化合物1B、2B及3B与抗PD-L1的组合。抗PD-L1为一种抗体,其最为阻断剂发挥作用,对抗PD-L1及其保护作用。通过阻断PD-L1,抗PD-L1使得肿瘤细胞易于受到免疫系统破坏。使用已知TLR7化合物AZD8848作为比较化合物,与抗PD-L1组合施用于小鼠。在此研究中也测试了化合物50与抗PD-L1的组合,作为比较化合物。各处理组含有10只小鼠。

[0611] 用媒介物或抗PD-L1处理的小鼠个体的中值存活时间为21天(图2)。用抗PD-L1与AZD8848组合处理的小鼠的中值存活时间为23天。用抗PD-L1与化合物50组合处理的小鼠的中值存活时间为29天。相较于用抗PD-L1处理的小鼠,用抗PD-L1与AZD8848或化合物50的组合并不具有统计学显著性。出人意料地,化合物1B、2B及3B将中值存活分别延长至36天( $p < 0.01$ )、32天( $p < 0.05$ )及36天( $p < 0.01$ )。因此,相较于仅用媒介物、单独抗PD-L1、AZD8848(比较化合物)与抗PD-L1组合或化合物50(另一比较化合物)与抗PD-L1组合处理的小鼠,鼻内施用本文公开的化合物与抗PD-L1的组合导致小鼠存活时间更长。更长的存活时间为无法用AZD8848来达成的出人意料的结果,所述AZD8848开发用于吸入施用。此结果尤其出人意料,因为如生物学实施例1所报导,AZD8848显示与化合物1B至3B相比具有较低的体外HEK TLR7  $EC_{50}$ 。更长的存活时间也是无法用化合物50来达成的出人意料的结果,该化合物为来自W02018/106606的结构上相似的类似物。此结果尤其出人意料,因为如生物学实施例1所报导,化合物50及化合物1B至3B在HEK TLR7分析中显示出相似的 $EC_{50}$ 活性。

[0612] 另外,在处理过程中,测量了通过生物发光成像测量的小鼠肿瘤负荷。在注射肿瘤细胞后超过20天,与施用化合物1B、2B或3B相关的平均生物发光低于用抗PD-L1、或抗PD-L1与化合物50或AZD8848的组合处理的小鼠的测量结果(图3)。这表明,相较于用抗PD-L1、或抗PD-L1与化合物50或AZD8848的组合,使用化合物1B、2B或3B与抗PD-L1的组合减缓了肿瘤细胞的生长。被减小的肿瘤负荷结果与上文所述中值存活率增加相一致。

[0613] 等效物

[0614] 尽管已结合上述具体实施例来描述本发明,但其许多替代方案、修改及其他变化将为本领域普通技术人员显而易见。所有此类替代方案、修改及变化意欲属于本发明的精神及范畴内。

药效学

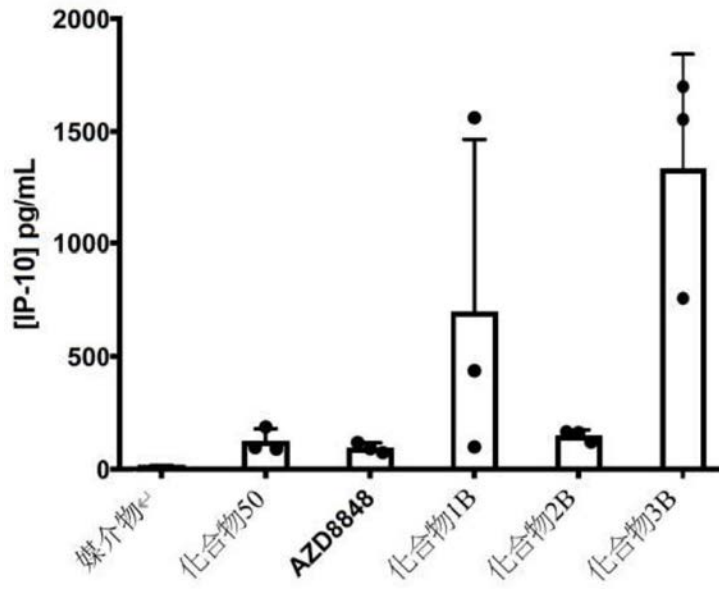


图1

存活

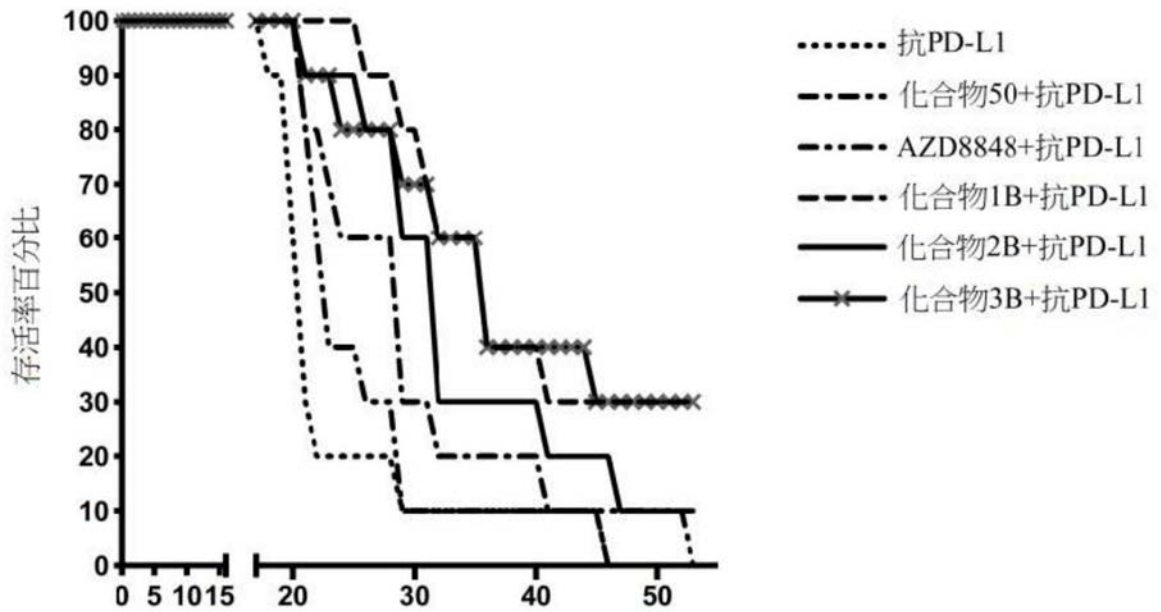


图2

肿瘤负荷

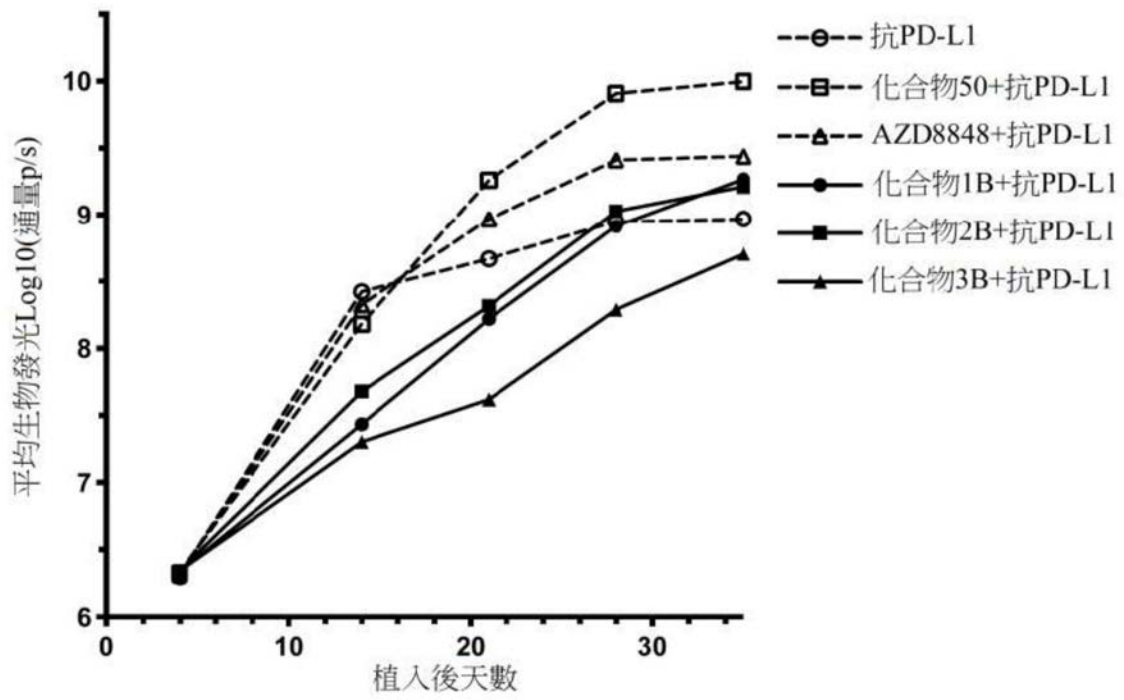


图3